

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR05/001066

International filing date: 13 April 2005 (13.04.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2004-0025217  
Filing date: 13 April 2004 (13.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 May 2005 (17.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



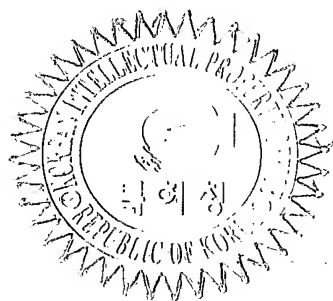
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2004-0025217  
Application Number

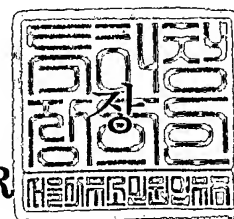
출원 년 월 일 : 2004년 04월 13일  
Date of Application APR 13, 2004

출원인 : 한국화학연구원 외 3명  
Applicant(s) KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY, et al.



2005 년 02 월 21 일

특 허 청  
COMMISSIONER



## 【서지사항】

|            |   |
|------------|---|
| 【서류명】      | 특허출원서   |
| 【권리구분】     | 특허  |
| 【수신처】      | 특허청장  |
| 【참조번호】     | 0002  |
| 【제출일자】     | 2004.04.13  |
| 【발명의 명칭】   | 인덴 유도체 및 이의 제조방법  |
| 【발명의 영문명칭】 | INDENE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THE PREPARATION<br>THEREOF |
| 【출원인】      |   |
| 【명칭】       | 한국화학연구원   |
| 【출원인코드】    | 3-1998-007765-1   |
| 【출원인】      |   |
| 【명칭】       | 제일약품 주식회사   |
| 【출원인코드】    | 1-1998-003458-4   |
| 【출원인】      |   |
| 【명칭】       | 한국생명공학연구원   |
| 【출원인코드】    | 3-1999-034166-5   |
| 【출원인】      |   |
| 【명칭】       | 씨제이 주식회사  |
| 【출원인코드】    | 1-1998-003466-9   |
| 【대리인】      |   |
| 【성명】       | 오규환   |
| 【대리인코드】    | 9-1998-000435-1   |
| 【포괄위임등록번호】 | 1999-017854-8   |
| 【포괄위임등록번호】 | 2003-038290-3   |
| 【포괄위임등록번호】 | 1999-038220-3   |
| 【대리인】      |   |

【성명】 장성구  
 【대리인코드】 9-1998-000514-8  
 【포괄위임등록번호】 1999-017856-2  
 【포괄위임등록번호】 2003-038289-1  
 【포괄위임등록번호】 1999-038221-1

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 천혜경  
 【성명의 영문표기】 CHEON, Hyae-Gyeong  
 【주민등록번호】 631004-2840416  
 【우편번호】 305-390  
 【주소】 대전광역시 유성구 전민동 나래아파트 109-402  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 유성은  
 【성명의 영문표기】 YOO, Sung-Eun  
 【주민등록번호】 500118-1069312  
 【우편번호】 314-911  
 【주소】 충청남도 공주시 장기면 금암리 314-16  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 김성수  
 【성명의 영문표기】 KIM, Sung Soo  
 【주민등록번호】 610820-1025811  
 【우편번호】 305-707  
 【주소】 대전광역시 유성구 신성동 한울아파트 101-901  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 양승돈



**【성명의 영문표기】** YANG, Sung-Don  
**【주민등록번호】** 601128-1113917  
**【우편번호】** 305-345  
**【주소】** 대전광역시 유성구 신성동 대림두레아파트 107-304  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 김광록  
**【성명의 영문표기】** KIM, Kwang-Rok  
**【주민등록번호】** 650419-1110611  
**【우편번호】** 305-756  
**【주소】** 대전광역시 유성구 송강동 한마을아파트 115-206  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 이상달  
**【성명의 영문표기】** RHEE, Sang Dal  
**【주민등록번호】** 670410-1898812  
**【우편번호】** 302-772  
**【주소】** 대전광역시 서구 둔산동 크로바아파트 109-1206  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 안진희  
**【성명의 영문표기】** AHN, Jin Hee  
**【주민등록번호】** 670818-1011610  
**【우편번호】** 305-390  
**【주소】** 대전광역시 유성구 전민동 세종아파트 109-804  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 강승규

**【성명의 영문표기】** KANG, Seung-Kyu  
**【주민등록번호】** 600624-1448834  
**【우편번호】** 302-280  
**【주소】** 대전광역시 서구 월평동 312-1 진달래아파트 103-1401  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 정원훈  
**【성명의 영문표기】** JUNG, Won Hoon  
**【주민등록번호】** 740301-1400541  
**【우편번호】** 300-130  
**【주소】** 대전광역시 동구 판암동 방주아파트 102-601  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 박성대  
**【성명의 영문표기】** PARK, Sung Dae  
**【주민등록번호】** 580917-1030123  
**【우편번호】** 137-030  
**【주소】** 서울특별시 서초구 잠원동 잠원훼미리아파트 1-1006  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 김남기  
**【성명의 영문표기】** KIM, Nam Gee  
**【주민등록번호】** 601218-1245417  
**【우편번호】** 138-160  
**【주소】** 서울특별시 송파구 가락동 95-1 금호아파트 107-304  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 이장혁

**【성명의 영문표기】** LEE, Jang Hyuk  
**【주민등록번호】** 660225-1005021  
**【우편번호】** 449-535  
**【주소】** 경기도 용인시 신봉동 효성아파트 401-1101  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 허선철  
**【성명의 영문표기】** HUH, Sun Chul  
**【주민등록번호】** 760704-1017220  
**【우편번호】** 412-150  
**【주소】** 경기도 고양시 덕양구 오금동 194-1  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 이재목  
**【성명의 영문표기】** LEE, Jae Mok  
**【주민등록번호】** 620215-1002310  
**【우편번호】** 151-010  
**【주소】** 서울특별시 관악구 신림동 750-42  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 송석범  
**【성명의 영문표기】** SONG, Seog Beom  
**【주민등록번호】** 680904-1106411  
**【우편번호】** 442-470  
**【주소】** 경기도 수원시 팔달구 영통동 LG 1차 105-1901호  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 권순지

**【성명의 영문표기】** KWON, Soon Ji  
**【주민등록번호】** 780221-2251215  
**【우편번호】** 449-740  
**【주소】** 경기도 용인시 기흥읍 영덕리 두진아파트  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 김종훈  
**【성명의 영문표기】** KIM, Jong Hoon  
**【주민등록번호】** 690404-1017211  
**【우편번호】** 431-065  
**【주소】** 경기도 안양시 동안구 부림동 한가람 삼성아파트 210-1302  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 이정형  
**【성명의 영문표기】** LEE, Jeong-Hyung  
**【주민등록번호】** 621215-1467212  
**【우편번호】** 302-190  
**【주소】** 대전광역시 서구 변동 252-32  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 김승준  
**【성명의 영문표기】** KIM, Seung Jun  
**【주민등록번호】** 641023-1042416  
**【우편번호】** 305-755  
**【주소】** 대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 113-1201  
**【국적】** KR

**【심사청구】** 청구

**【취지】**

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인

오규환 (인) 대리인

장성구 (인)

**【수수료】**

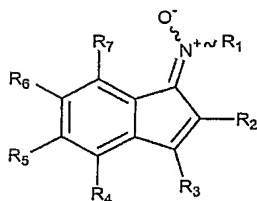
|                 |       |           |
|-----------------|-------|-----------|
| <b>【기본출원료】</b>  | 0 면   | 38,000 원  |
| <b>【가산출원료】</b>  | 111 면 | 0 원       |
| <b>【우선권주장료】</b> | 0 건   | 0 원       |
| <b>【심사청구료】</b>  | 13 항  | 525,000 원 |
| <b>【합계】</b>     |       | 563,000 원 |

## 【요약서】

### 【요약】

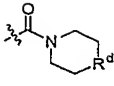
본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는, 신규한 인텐 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 페록시좀 증식활성화 수용체(PPAR)의 활성을 선택적으로 조절하여 기존의 완전항진 물질이 갖는 부작용을 유발하지 않으므로, 이를 포함하는 약학 조성물은 인슐린 비의존성 진성 당뇨병, 비만, 동맥경화, 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압 등의 대사성 증후군, 골다공증, 간경화, 천식 등의 염증관련 질환, 그리고 암 등 PPAR의 활성조절에 의해 치료되거나 예방할 수 있는 질환의 치료제로 유용하게 사용될 수 있다:

### 【화학식 1】

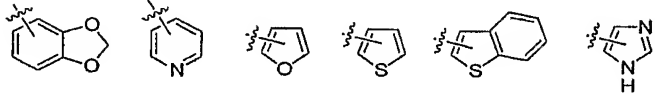


상기 식에서,

$R_1$ 은 하나 이상의 페닐로 치환되거나 치환되지 않은,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알케닐 또는  $C_3-6$  사이클로알킬이고;

$R_2$ 는 H, CN,  $\text{CO}_2R^a$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}_2R^a$ ,  $\text{CONR}^bR^c$ , , 또는 페닐이고 (이때,  $R^a$ 는 H, 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 또는  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬이고;  $R^b$  및  $R^c$ 는 각각 독립적으로 H,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 또는  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬이고;  $R^d$ 는 O, S 또는  $\text{NR}^a$ 이다);

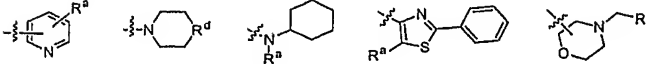
$R_3$ 는  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬, 또는 할로젠, CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^a$ , 페닐옥시,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 및  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나

나 치환되지 않은, 나프틸, 페닐,  이고 (이때,  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같다);

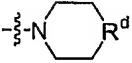
$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로 H, OH,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_mR^e$ ,  $\text{CH}_2R^f$ ,  $\text{OCOCH}_2\text{OR}^g$ ,

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^g$  또는  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHR}^g$ 이고,  $R_5$ 와  $R_6$ 는 함께  $\text{OCH}_2\text{O}$ 를 형성할 수 있다 (이때,  $R^e$

는 H, 할로젠,  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬, 나프틸,

, 또는 할로젠, CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{CF}_3$

및  $\text{COOR}^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은

페닐이고;  $R^f$ 는  $\text{OCH}_2\text{CH}_2R^g$  또는 이고;  $R^g$ 는 할로젠, CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  및  $\text{OR}^a$ 로

이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고; m

은 1 내지 5의 정수이고;  $R^a$  및  $R^d$ 는 상기 정의한 바와 같다).



## 【명세서】

### 【발명의 명칭】

인덴 유도체 및 이의 제조방법 {INDENE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF}

### 【발명의 상세한 설명】

### 【발명의 목적】

### 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 페록시좀 증식활성화 수용체(PPAR, Peroxisome Proliferator Activated Receptors)의 활성을 조절하는 작용을 가진, 신규한 인덴 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

<2> 페록시좀 증식 물질에 의해서 활성화되는 페록시좀 증식활성화 수용체(PPAR)는 스테로이드/갑상선/망막양 수용체 슈퍼페밀리(superfamily)에 속하는 단백질이다. PPAR은 처음에는 알려진 리간드가 없는 오르판(orphan) 수용체로서 확인되었지만, 다양한 지방산과 프로스타글란딘에 의해 다양한 유전자의 발현을 유도할 수 있음이 밝혀졌으며, 현재까지  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ 의 세 종류가 있는 것으로 알려져 있다. PPAR은 리간드가 결합하면 레티노이드 X 수용체(RXR, Retinoid X Receptor)와의 이종 이량체를 만들어 이들의 표적 DNA 서열에 결합함으로써 발현을 조절하는 전사인자로 작용한다. 표적 유전자는 PPAR 서브타입(subtype)에 따라 조금씩 다르며, PPAR  $\gamma$ 의 경우는 특히 지방세포 분화 및 당대사에 관여하는 효소를, PPAR  $\alpha$ 의 경우

는 주로 지질대사에 관여하는 효소를 조절하며, PPAR  $\delta$  의 경우는 최근에 발견되어 지방산화 및 세포증식에 관여하는 것으로 추정된다. 종합적으로 PPAR은 지방, 당 대사 등의 조절을 통해 척추동물에서 에너지 항상성 유지에 관여하며, 따라서 비만, 당뇨병, 고지혈증, 동맥경화, 고인슐린혈증, 고혈압 등의 대사성 증후군과 골다공증, 간경화, 천식 등의 염증관련 질환, 그리고 암 등에 대한 치료제 개발용 표적으로 활용된다.

<3> 이러한 작용기전을 바탕으로 PPAR을 이용하여 신약개발이 진행되었고, 다수의 연구자들이 PPAR  $\gamma$  및 PPAR  $\alpha$  의 완전항진 작용물질(full agonist)의 개발에 초점을 맞추었다. 특히 PPAR  $\gamma$  에 대한 완전항진 작용물질은 인슐린 비의존성 당뇨병 (NIDDM) 동물 모델에서 뛰어난 혈당저하 효과를 나타내며, 티아졸리딘디온(TZD, Thiazolidine-2,4-dione) 및 비 티아졸리딘디온 계열(non-TZD)의 화합물이 이에 속한다 (*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5053.; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 5020.; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 5037.; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 5055.; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 1927.; *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 3785.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 3329.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, 373.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, 2453.; *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 2675.; *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 2061.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 2385.; *Chem. Pharm. Bull.*, 2002, 50, 1349.; *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 789.; *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1518.; *Bio. Med. Chem. Lett.*, 2002, 77.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 333.; *Chem. Pharm. Bull.*, 2003, 51, 138.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 931.; *Bioorg. Med.*

*Chem. Lett.*, 2003, 1801.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 257.; *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 1306.; *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 3581.).

<4> PPAR $\gamma$ 에 대하여 완전항진 효과를 갖는 티아졸리딘디온 및 비 티아졸리딘디온 계열의 화합물들은 우수한 혈당저하 효과가 있음에도 불구하고, 지방세포분화 촉진에 따른 체중증가, 심장비대효과(Cardiac hypertrophy), 부종, 간독성 유발 가능성 등의 부작용 때문에 이들의 임상학적 사용이 제한되어 왔다.

<5> 따라서, PPAR $\gamma$ 의 활성을 선택적으로 조절할 수 있는 부분항진 물질(SPPARM, Selective PPAR $\gamma$  Modulator)에 대한 개발이 필요하다. SPPARM은 혈당저하에 관여하는 표적유전자의 조절은 하되, 상기한 완전항진 물질의 부작용에 관여하는 표적유전자에는 작용하지 않음으로써 기존의 완전항진 물질이 갖는 부작용을 없애는 개선효과를 갖는다 (*Molecular Cell*, 2001, 8, 737; *Molecular Endocrinology*, 2003, 17, 662; *Molecular Endocrinology*, 2002, 16, 2628).

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

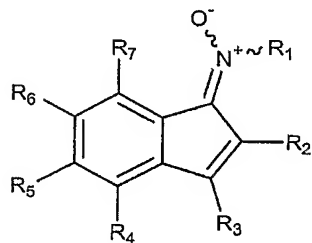
<6> 따라서, 본 발명의 목적은 PPAR의 활성을 선택적으로 조절하여 기존의 완전항진 물질이 갖는 부작용을 유발하지 않는, 신규한 인텐 유도체 및 그의 제조방법을 제공하는 것이다.

<7> 본 발명의 다른 목적은 상기 인텐 유도체를 유효성분으로 함유하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

# **【발명의 구성 및 작용】**

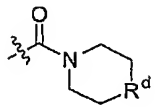
<8>           상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에서는 하기 화학식 1의 인덴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

<9>   화학식 1



<11>   상기 식에서,

<12>    $R_1$ 은 하나 이상의 페닐로 치환되거나 치환되지 않은,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알케닐 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이고;

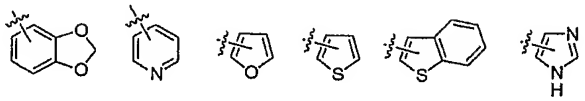
<13>    $R_2$ 는 H, CN,  $CO_2R^a$ ,  $CH_2CO_2R^a$ ,  $CONR^bR^c$ , , 또는 페닐이고 (이때,  $R^a$ 는 H,

또는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클

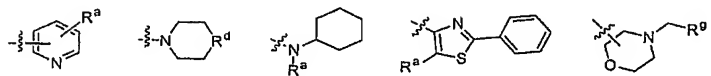
로알킬이고;  $R^b$  및  $R^c$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이고;

$R^d$ 는 O, S 또는  $NR^a$ 이다);

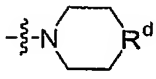
<14>  $R_3$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 또는 할로젠, CN,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ , 페닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬 및  $C_{3-6}$  사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나

나 치환되지 않은, 나프틸, 페닐,  이고 (이 때,  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같다);

<15>  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로 H, OH,  $OSO_2CH_3$ ,  $O(CH_2)_mR^e$ ,  $CH_2R^f$ ,  $OCOCH_2OR^g$ ,  $OCH_2CH_2OR^g$  또는  $OCH_2CH=CHR^g$ 이고,  $R_5$ 와  $R_6$ 는 함께  $OCH_2O$ 를 형성할 수 있다 (이때,  $R^e$ 는 H, 할로젠,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 나프틸,

, 또는 할로젠, CN,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,

$CF_3$  및  $COOR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않

은 페닐이고;  $R^f$ 는  $OCH_2CH_2R^g$  또는  이고;  $R^g$ 는 할로젠, CN,  $NH_2$ ,  $NO_2$  및  $OR^a$

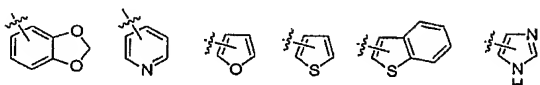
로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은

페닐이고; m은 1 내지 5의 정수이고;  $R^a$  및  $R^d$ 는 상기 정의한 바와 같다).

<16> 이하 본 발명을 좀더 상세하게 설명한다.

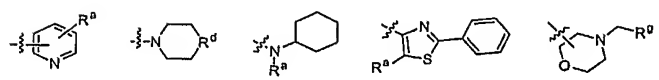
<17> 본 발명의 인텐 유도체는 기하 및 광학 이성질체를 포함하며, 유리형태, 산 또는 염기 부가염 형태로 존재할 수 있다. 바람직한 산 부가염은 하이드로클로라이드, 트리플루오르아세트산, 시트르산, 락트산, 말레산 또는 푸마르산이고, 바람직한 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 아민계의 유기염기염이다.

<18> 상기 화학식 1의 인텐 유도체에 있어서, 바람직하게는,  $R_1$ 은 하나의 페닐로 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R_2$ 는 H, CN,  $CO_2R^a$ ,  $CH_2CO_2R^a$ ,  $CONR^bR^c$  또는 페닐이고;  $R_3$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 또는 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{3-6}$  사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은,

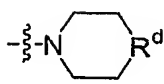
페닐,  이고;  $R_4$  및  $R_7$ 은 수소이고;  $R_5$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로 OH,  $OSO_2CH_3$ ,  $O(CH_2)_mR^e$ ,  $CH_2R^f$ ,  $OCOCH_2OR^g$ ,  $OCH_2CH_2OR^g$  또는

$OCH_2CH=CHR^g$ 이거나,  $R_5$ 와  $R_6$ 은 함께  $OCH_2O$ 를 형성하고;  $R^a$ 는 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R^d$

는 O 또는  $NCH_3$ 이고;  $R^e$ 는 H, 할로젠,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 나프틸,

 , 또는 할로젠, OH, 메톡시,  $CF_3$  및  $COOR^a$

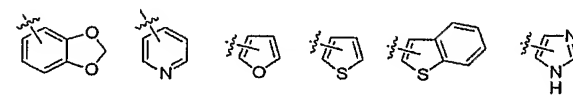
로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은

페닐이고;  $R^f$ 는  $OCH_2CH_2(C_6H_5)$  또는  이고;  $R^g$ 는 페닐이다.

<19>

더욱 바람직하게는,  $R_1$ 은  $CH_3$ 이고;  $R_2$ 는 H, CN,  $CO_2R^a$  또는  $CONR^bR^c$ 이고;  $R_3$ 는

$C_{1-6}$  알킬, 또는 하나 이상의 할로젠 또는  $C_{1-6}$  알킬로 치환되거나 치환되지 않은, 페

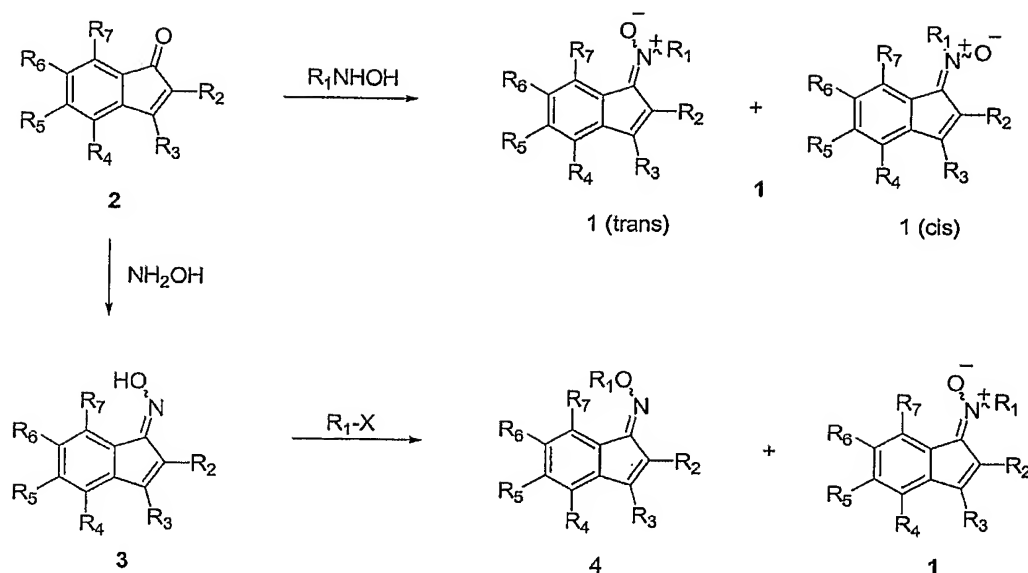
닐,  이고;  $R_5$  및  $R_6$ 은 각각 독립적으로

$O(CH_2)_mR^e$  또는  $CH_2R^f$ 이거나,  $R_5$ 와  $R_6$ 은 함께  $OCH_2O$ 를 형성한다.

<20>

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 하기 반응식 1로 표시되는 합성경로에 따라 제조된다.

## 【반응식 1】



<22> 상기 식에서, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>7</sub>은 상기 정의한 바와 같으며, X는 할로젠이다.

<23> 상기 반응식 1에서, 화학식 2의 화합물을 다양한 치환체를 갖는 알킬히드록시아민 또는 이의 염산염과 적당한 염기존재하에 질소하에서 교반시킴으로써 화학식 1의 화합물을 합성할 수 있다. 이때 트란스와 시스 화합물(기하 이성질체)을 동시에 합성할 수 있다. 알킬히드록시아민 또는 이의 염산염은 보통 2-10 당량을 사용하며 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 2의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층 크로마토그래피에 의해 쉽게 확인할 수 있다. 반응 용매는 디메틸포름아미드, 니트로에탄, 메탄올, 에탄올 등의 용매가 바람직하며 2, 6-루티딘, 피리딘



등의 아민계 염기를 2-10당량 사용한다. 반응 온도는 50-120 ℃이며 반응시간은 12-36 시간이 적당하고 압력튜브에서 수행하는 것이 바람직하다.

<24>

다르게는, 화학식 2의 화합물을 히드록시아민 또는 이의 염산염과 적당한 염기 존재하에서 교반시킴으로써 화학식 3의 화합물을 합성할 수 있다. 히드록시아민 또는 이의 염산염은 보통 2-10당량을 사용하며 반응이 종료되는 시점은 화학식 2의 화합물이 전부 소모되는 때이다. 용매는 메탄올, 에탄올 등의 용매가 바람직하며 피리딘 등의 아민계 염기를 2-10당량 사용한다. 반응온도는 20-100℃이며 반응시간은 3-12시간이다. 화학식 3의 화합물을 디메틸포름아미드 또는 아세톤 용매에서 포타시움카보네이트와 같은 무기염기 존재 하에 1-3당량의 알킬할로젠과 반응시켜 화학식 1의 화합물을 합성할 수도 있다. 이때 알콕시이민 형태의 화학식 4의 화합물도 같이 합성된다.

<25>

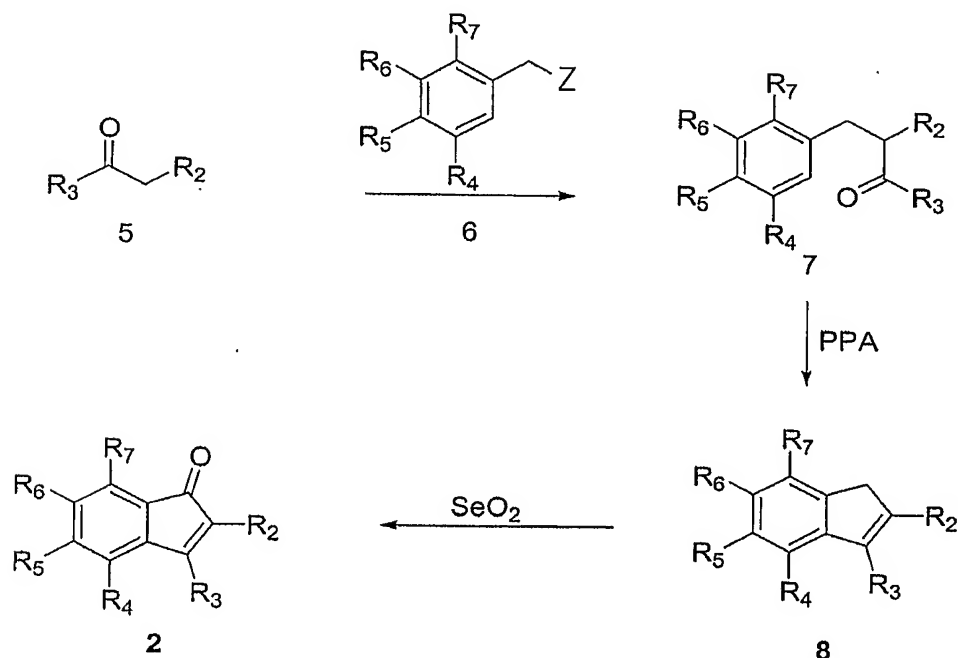
상기 반응식 1에 의해 화학식 1의 화합물을 합성할 경우 기하 이성질체로 이민의 이중결합을 중심으로 트란스와 시스의 화합물이 동시에 합성되는데, 이 두 이성질체는 판 크로마토그래피로 순수하게 분리할 수 있다. 각각의 트란스 또는 시스 이성질체는 적당한 반응조건에서 서로 전환이 가능하다. 예를 들어, 리티움히드록사이드와 같은 무기염기를 사용하여 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜성 용매에서 장시간 교반시킬 경우 이성질체 전환반응에 따라 트란스 또는 시스의 화합물이 서로 상대적인 이성질체로 일부 전환되며, 시스 이성질체는 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 유기용매 중에서 110℃로 가열하면 1-2시간 이내에 트란스 이성질체로 대부분 전환된다. 또한 적당한 세기의 가시광선 또는 자외선 빛을 조사(광화학반응)할 경

우에도 이와 같은 이성질체 전환반응이 일어난다.

<26>

상기 화학식 2의 화합물은 다음 반응식 2, 3, 4, 5, 6 또는 7의 방법에 의해, 또는 잘 알려진 공지의 방법(*Tetrahedron*, 1995, 51, 12179; *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 4579; *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.*, 1992, 2985; *Synthesis*, 1991, 115 & 176; *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1316 & 1754)에 의해 합성할 수 있다.

【반응식 2】



<28>

상기 식에서,  $R_2$  내지  $R_7$ 은 상기 정의한 바와 같으며, Z는 할로겐 또는 활성화된 이탈기이다.

&lt;29&gt;

1) 상업적으로 구매 가능하거나 공지의 방법에 의해 쉽게 제조할 수 있는 화학식 5 및 6의 화합물을 반응시켜 화학식 7의 화합물을 합성한다. 화학식 6의 화합물의 Z는 할로젠이나 메탄술포네이트 등의 활성화된 이탈기를 의미하며, 본 반응은 포타시움카보네이트와 같은 무기염기를 2-10당량 사용하며 아세톤, 디메틸포름아미드와 같은 극성용매가 바람직하다. 필요할 경우 1-3당량의 소듐아이오다이드 또는 포타시움아이오다이드를 사용하여 반응을 촉진시킬 수 있다. 반응온도는 20-50℃가, 반응시간은 3-15 시간이 바람직하며 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 5의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

&lt;30&gt;

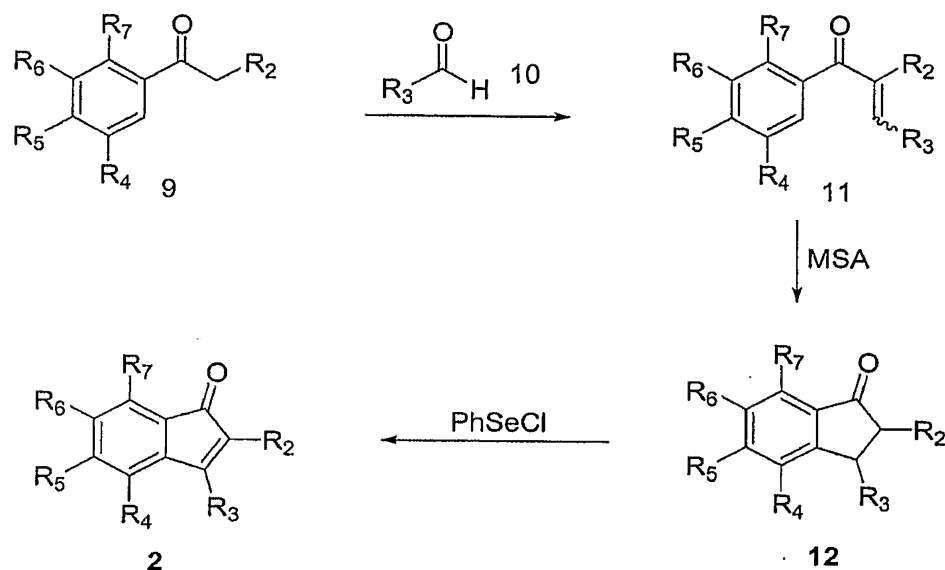
2) 화학식 7의 화합물을 폴리포스포릭산(PPA)을 용매(5-10당량)로 사용하여 반응온도는 30-50℃에서 반응시킬 경우 고리화된 화학식(8) 화합물을 얻을 수 있다. 반응시간은 3-12 시간이 바람직하며 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 7의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다. 경우에 따라 크실렌을 공동용매로 사용할 수 있으며 폴리포스포릭산 대신에 메탄술포닉산(MSA)이나 피리디늄톨루엔술포네이트(PPTS)를 사용하여 반응을 수행할 수 있다.

&lt;31&gt;

3) 화학식 8의 화합물을 일반적으로 사용하는 산화제를 사용하여 화학식 2의 화합물로 산화시킬 수 있다. 가장 바람직한 산화제는 셀레늄디옥사이드로서 과량(5-15당량)의 셀레늄디옥사이드를 1,4-디옥산, 테트라히드로퓨란 등의 용매를 사용하여 50-120℃에서 반응시킬 경우 산화된 화학식 2의 화합물을 얻을 수 있다. 반

응시간은 7-15 시간이 바람직하다.

【반응식 3】



<33> 상기 식에서, R<sub>2</sub> 내지 R<sub>7</sub>은 상기 정의한 바와 같다.

<34> 1) 상업적으로 구매 가능하거나 공지의 방법에 의해 쉽게 제조할 수 있는 화학식 9 및 10의 화합물을 당량비로 축합 반응시켜 화학식 11의 화합물을 합성한다. 본 반응은 피페리딘과 같은 아민계 염기나 소듐 히드록사이드와 같은 무기염기를 2-5당량 사용하며 디메틸포름아미드, 에탄올, 니트로에탄과 같은 극성용매가 바람직하다. 반응온도는 20-80℃가, 반응시간은 3-15 시간이 바람직하며 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 9의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그

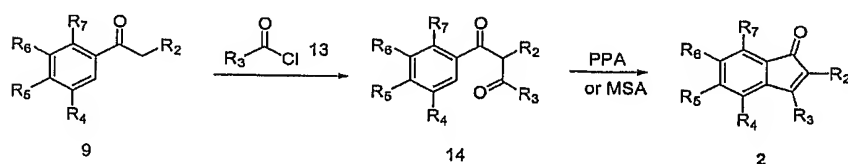
라피에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

<35> 2) 화학식 11의 화합물을 과량의 메탄술포닉산(MSA)이나 피리디늄톨루엔술포네이트(PPTS), 또는 폴리포스포릭산(PPA)을 사용하여 20-50℃에서 반응시킬 경우 고리화된 화학식 12의 화합물을 얻을 수 있다. 반응용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 크실렌 등을 사용하며 반응시간은 3-12 시간이 바람직하다.

<36> 질소 존재하에 알루미늄클로라이드를 사용하여 무수 니트로에탄에서 반응시킬 경우 축합반응과 고리화 반응이 연속적으로 진행하면서 화학식 12의 화합물을 합성할 수도 있다.

<37> 3) 화학식 12의 화합물을 일반적으로 사용하는 산화조건에서 화학식 2의 화합물로 산화시킬 수 있다. 가장 바람직한 산화제는 페닐셀레늄클로라이드와 과산화수소를 사용하는 경우로써 1-5당량의 피리딘과 같은 아민 염기 존재하에 1-3당량의 셀레늄디옥사이드로 반응시킨 후 과량의 30% 과산화수소를 처리하여 화학식 2의 화합물을 높은 수율로 합성할 수 있다. 용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,4-디옥산 등의 용매를 사용하여 20-70℃에서 반응시키며 반응시간은 3-15 시간이 바람직하다.

#### 【반응식 4】

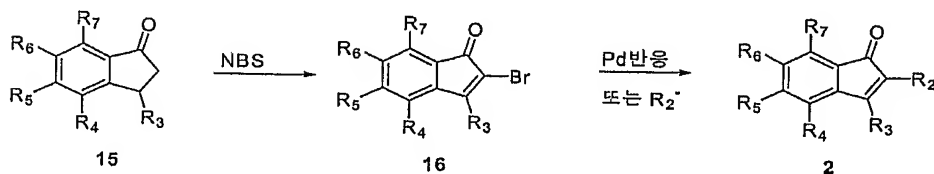


<39> 상기 식에서,  $R_2$  내지  $R_7$ 은 상기 정의한 바와 같다.

<40> 1) 상업적으로 구매 가능하거나 공지의 방법에 의해 쉽게 제조할 수 있는 화학식 9 및 13의 화합물을 당량비로 축합 반응시켜 화학식 14의 화합물을 합성한다. 본 반응은 피페리딘과 같은 아민계 염기나 소듐 히드록사이드와 같은 무기염기를 2-5당량 사용하며 테트라히드로퓨란, 디메틸포름아미드 등의 용매에서 수행하며 반응온도는 20-70 °C가, 반응시간은 3-15 시간이 바람직하다.

<41> 2) 화학식 14의 화합물을 과량의 메탄술폰산(MSA)이나 피리디늄톨루엔술포네이트(PPTS), 또는 폴리포스포릭산(PPA)을 사용하여 20-50°C에서 반응시킬 경우 고리화된 화학식 2의 화합물을 얻을 수 있다. 반응용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 크실렌등을 사용하며 반응시간은 3-12 시간이 바람직하다.

#### 【반응식 5】



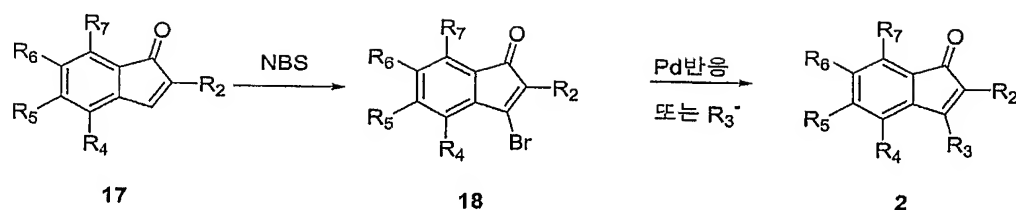
<43> 상기 식에서,  $R_2$  내지  $R_7$ 은 상기 정의한 바와 같다.

<44> 1) 상업적으로 구매 가능하거나 공지의 방법에 의해 쉽게 제조할 수 있는 화학식 15의 화합물을 브롬화 반응시켜 화학식 16의 화합물을 합성한다. 본 반응은 1-3당량의 N-브로모숙신이미드(NBS)를 사용하여 사염화탄소 용매에서 적외선램프로 빛을 조사하면서 반응시킨다. 반응온도는 50-100℃가, 반응시간은 0.5-3 시간이 바람직하며 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 15의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다. 적외선 대신에 촉매량의 라디칼반응 개시제(예; 아조비스이소부티로니트릴 등)을 사용하여 사염화탄소 용매에서 반응온도 50-100℃, 반응시간은 0.5-3 시간 동안 반응시킬 경우에도 화학식 16의 화합물을 합성할 수 있다.

<45> 2) 화학식 16의 화합물로부터 팔라듐촉매를 사용한 탄소-탄소 결합반응을 통하여 알킬, 아릴, 헤테로고리 등 다양한 형태의 치환기  $R_2$ 가 도입된 화학식 2의 화합물을 쉽게 합성할 수 있다. 반응조건은 일반적으로 잘 알려진 스즈키반응(Suzuki reaction), 헤크반응(Heck reaction) 조건을 사용한다.

<46> 또한, 화학식 16의 화합물을 적당한 친핵체를 사용하여 반응시킬 경우 브롬을 치환시킬 수 있다. 화학식 16의 화합물과 1-5당량의 쿠퍼시아나이드, 소듐메탄술포네이트 등과 70-150℃에서 반응시킬 경우 친핵체가 치환된 화학식 2의 화합물을 쉽게 얻을 수 있다. 반응용매로는 니트로에탄, 디메틸포름아미드와 같은 극성 용매가, 반응시간은 3-15 시간이 바람직하다.

## 【반응식 6】



<48> 상기 식에서,  $R_2$  내지  $R_7$ 은 상기 정의한 바와 같다.

<49> 1) 상기 반응식 2, 3, 4, 및 5에서 중간체로 합성되거나 공지의 방법에 의해 쉽게 제조할 수 있는 화학식 17의 화합물을 브롬화 반응시켜 화학식 18의 화합물을 합성한다. 본 반응은 1-3당량의 N-브로로숙신이미드(NBS)를 사용하여 사염화탄소 용매에서 적외선램프로 빛을 조사하면서 반응시킨다. 반응온도는 50-100℃가, 반응시간은 0.5-3 시간이 바람직하며 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 17의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다. 적외선 대신에 촉매량의 라디칼반응 개시제(예; 아조비스이소부티로니트릴 등)을 사용하여 사염화탄소 용매에서 반응온도 50-100℃, 반응시간은 0.5-3 시간 동안 반응시킬 경우에도 화학식 18의 화합물을 합성할 수 있다.

<50> 2) 화학식 18의 화합물로부터 팔라듐 촉매를 사용한 스즈키반응(Suzuki reaction), 헤크반응(Heck reaction), 스틸레반응(Stille reaction)등과 같은 탄소



-탄소 결합반응을 통하여 알킬, 아릴, 헤테로고리 등 다양한 형태의 치환기  $R_3$ 가 도입된 화학식 2의 화합물을 쉽게 합성할 수 있다. 반응조건은 일반적으로 잘 알려진 스즈키반응(Suzuki reaction), 헤크반응(Heck reaction), 스틸레반응(Stille reaction) 조건을 사용한다.

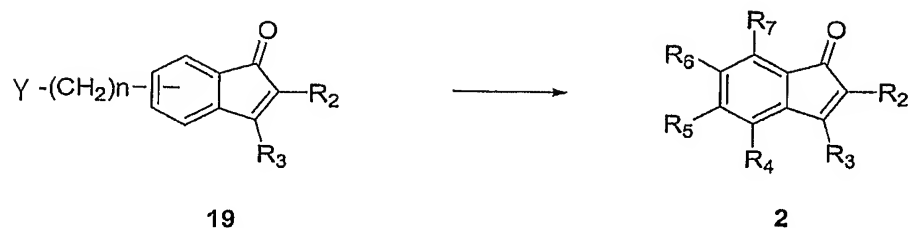
<51>

또한 화학식 18의 화합물을 적당한 친핵체를 사용하여 반응시킬 경우 브롬을 치환시킬 수 있다. 화학식 18의 화합물과 1-5당량의 쿠퍼시아나이드, 소디움메탄술포네이트, 아민, 알콕사이드 등과 70-150℃에서 반응시킬 경우 친핵체가 치환된 화학식 2의 화합물을 쉽게 얻을 수 있다. 반응용매로는 니트로에탄, 디메틸포름아미드와 같은 극성용매가, 반응시간은 3-15 시간이 바람직하다.

<52>

상기 반응식 2, 3, 4, 5 및 6에서 합성된 화학식 2의 화합물 중 인텐의 벤젠고리에 히드록시, 티올, 아미노, 알킬, 할로젠, 알킬히드록시 등이 존재할 경우 하기 반응식 7에서 제시된 반응을 통하여 인텐의 벤젠고리에 좀더 다양한 치환체를 도입할 수 있다.

#### 【반응식 7】



<54> 상기 식에서,  $R_2$  내지  $R_7$ 은 상기 정의한 바와 같고, Y는 히드록시, 티올, 아미노,  $C_{1-6}$  알킬 또는 할로젠이고, n은 0 또는 1 내지 5의 정수이다.

<55> 1) 화학식 19로 표시되는 인텐은 화합물의 치환체 Y가 히드록시, 티올, 아미노인 경우, 다양한 카르복시산이나 그것의 산염화물과 공지의 반응조건에서 아실화 반응시켜 다양한 형태의 치환체가 도입된 화학식 2의 화합물을 쉽게 합성할 수 있다. 카르복시산을 사용한 아실화반응의 경우 동량의 카르복시산과 디시클로헥실카보디이미드(DCC)와 같은 축합체를 사용하여 디클로로메탄 용매에서 상온에서 1-12시간동안 교반시켜 화학식 2의 화합물을 합성한다.

<56> 산염화물을 사용한 아실화반응의 경우 동량의 산염화물과 1-2당량의 트리에틸아민과 같은 아민 염기를 사용하여 디클로로메탄 용매에서 0-30℃에서 1-5시간동안 교반시켜 합성하였다. 또한 미즈노브반응과 같이 일반적으로 잘 알려진 알킬화 반응을 통하여 술파이드, 에테르, 알킬아미노형태가 도입된 화학식 2의 화합물을 쉽게 합성할 수 있다. 미즈노브반응의 경우 1-3당량의 알콜, 트리페닐포스핀 및 DEAD (디에틸 아조디카복실레이트) 또는 DIAD (디이소프로필 아조디카복실레이트)를 테트라히드로퓨란 또는 벤젠 용매에서 반응온도 0-30℃, 반응시간 1-12시간동안 교반시켜 화학식 2의 화합물을 합성한다.

<57> 또한 할로 알킬 또는 아릴로 치환된 할로알킬과 알킬화반응을 통하여 화학식

2의 화합물을 합성할 수 있다. 소듐 하이드라이드, 포타시움 카보네이트, 수산화 나트륨과 같은 염기 조건하에서 할로 알킬 또는 아릴로 치환된 할로알킬과 아세톤 또는 N,N-디메틸 포름아미드하에서 반응온도 20°C-100°C, 반응시간 3-12시간 교반하여 화학식 2의 화합물을 합성한다.

&lt;58&gt;

2) 화학식 19로 표시되는 인텐 화합물의 벤젠고리의 치환체 Y가 C<sub>1-6</sub> 알킬기인 경우, 먼저 할로젠화반응을 통해 할로젠을 도입한 후 원하는 친핵체와의 치환반응을 통해 다양한 치환체가 도입된 화학식 2의 화합물을 합성할 수 있다. 할로젠화반응은 공지의 반응조건에서 수행하였는데 브롬화반응의 경우 1-3당량의 N-브로모숙신이미드(NBS)를 사용하여 사염화탄소 용매에서 적외선램프로 빛을 조사하면서 반응시킨다. 반응온도는 50-100°C가, 반응시간은 0.5-3 시간이 바람직하며 반응이 종료되는 시점은 출발물질이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다. 적외선 대신에 촉매량의 라디칼반응 개시제(예; 아조비스이소부티로니트릴 등)을 사용하여 사염화탄소 용매에서 반응온도 50-100°C, 반응시간은 0.5-3 시간 동안 반응시킬 경우에도 브롬화반응을 진행할 수 있다.

&lt;59&gt;

할로젠화 반응을 통하여 얻은 중간체 화합물을 다양한 종류의 친핵체, 즉 히드록시, 아미노, 티올, 또는 카르복시산을 갖는 알킬, 아릴, 헤테로고리 등과 공지의 반응조건하에서 치환 반응시켜 목적하는 화학식 2의 화합물을 합성한다. 일반적인 치환반응의 반응조건은 1-2당량의 치환체를 사용하여 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 디메틸포름아미드 등의 용매에서 반응시킨다. 1-3당량의 포타시움카보네이

트와 같은 무기염기나 트리에틸아민과 같은 아민염기를 사용하며 반응온도는 0-70 °C, 반응시간은 1-7 시간이다. 경우에 따라 1-3당량의 소듐아이오다이드를 첨가할 경우 반응시간을 단축시킬 수 있다.

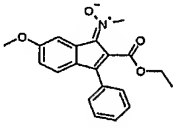
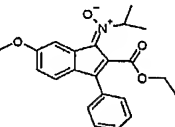
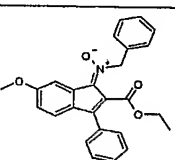
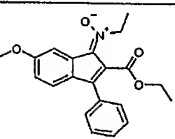
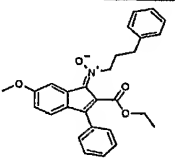
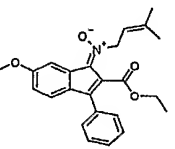
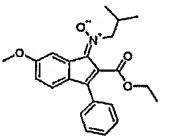
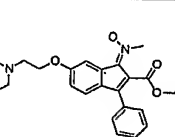
<60>

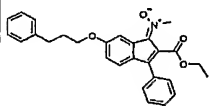
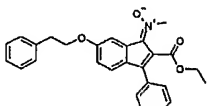
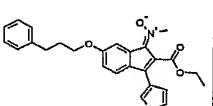
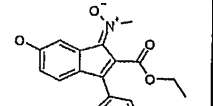
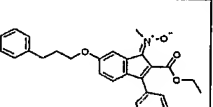
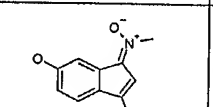
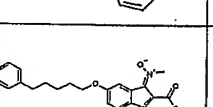
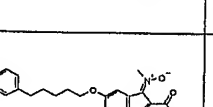
3) 화학식 19로 표시되는 인텐 화합물의 벤젠고리의 치환체에서  $n$ 이 0이고  $Y$ 가 할로젠인 경우, 팔라듐 촉매를 사용한 스즈키반응(Suzuki reaction), 헤크반응(Heck reaction), 스틸레반응(Stille reaction)등과 같은 탄소-탄소 결합반응을 통하여 알킬, 아릴, 헤테로고리 등 다양한 형태의 치환기가 도입된 화학식 2의 화합물을 쉽게 합성할 수 있다. 반응조건은 일반적으로 잘 알려진 스즈키반응(Suzuki reaction), 헤크반응(Heck reaction), 스틸레반응(Stille reaction) 조건을 사용한다.

<61>

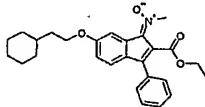
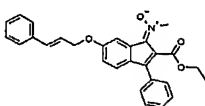
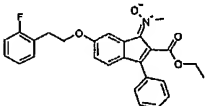
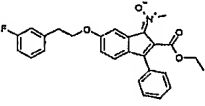
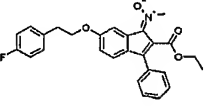
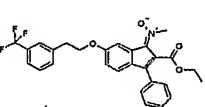
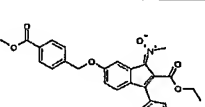
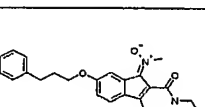
본 발명에 따라 제조되는 화학식 1로 표시되는 인텐 유도체의 대표적인 예를 들어 보면 다음 표 1과 같다.

【표 1】

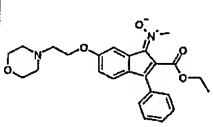
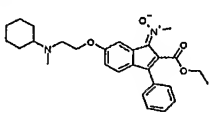
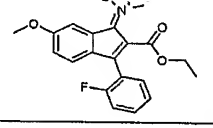
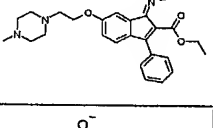
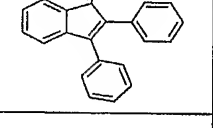
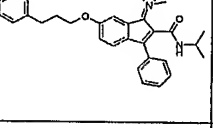
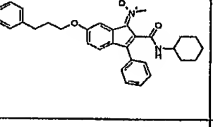
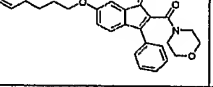
| 번호 | 화합물 구조  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) $\delta$  |
|----|---|---|
| 1  |    | 8.28 (d, $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.44~7.42 (m, 5H), 7.16 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.86 (dd, $J=8.4\text{Hz}$ , $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.16 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H), 4.13 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.05 (t, $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)  |
| 2  |    | 8.41(d, $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45(s, 5H), 7.17(d, $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.89(dd, $J = 8.4$ , $2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.85 (m, 1H), 4.15(q, $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.91(s, 3H), 1.53(d, $J=6.3\text{ Hz}$ , 6H), 1.06(t, $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H)  |
| 3  |    | 8.38(d, $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.43~7.34(m, 10H), 7.16(d, $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.80(dd, $J = 8.3$ , $2.2\text{ Hz}$ , 1H), 5.55(s, 2H), 4.01(q, $J = 7.1\text{ Hz}$ , 2H), 3.86(s, 3H), 0.89(t, $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)  |
| 4  |   | 8.35(d, $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.43(s, 5H), 7.16(d, $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (dd, $J=8.4$ , $2.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.28(q, $J=7.0\text{ Hz}$ , 2H), 4.12(q, $J=7.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.89(s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H) 1.03(t, $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)  |
| 5  |  | 8.34(d, $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.43(s, 5H), 7.27~7.13 (m, 6 H), 6.87 (dd, $J = 8.3$ , $2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.27(t, $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 4.03(q, $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.89(s, 3H), 2.73(t, $J = 6.4\text{ Hz}$ , 2H), 2.38(m, 2H), 0.97(t, $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H)  |
| 6  |  | 8.33 (d, $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.43(s, 5H), 7.15(d, $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.83(q, $J = 8.4$ , $2.6\text{ Hz}$ , 1H), 5.50(t, $J = 6.5\text{ Hz}$ , 1H), 4.92(d, $J=6.5\text{ Hz}$ , 2H), 4.09 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.87(s, 3H), 1.79 (d, $J=2.2\text{ Hz}$ , 6H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H)                                  |
| 7  |  | 8.37(d, $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.43(s, 5H), 7.17(d, $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (dd, $J=8.4$ , $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 4.35 - 4.04 (m, 4H), 3.89(s, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.05~0.97(m, 9H)   |
| 8  |  | 8.27 (d, $J = 2.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.49~7.31 (m, 5H), 7.13 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.85 (dd, $J = 8.2$ , $2.6\text{ Hz}$ , 1H), 5.02 (sept, $J=6.6\text{ Hz}$ , 1H) 4.27~4.10 (m, 5H) 3.74 (t, $J=4.6\text{ Hz}$ , 4H)) 2.83 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$ , 2H), 2.59 (t, $J = 4.6\text{ Hz}$ , 4H) 1.05 (d, $J=6.6\text{ Hz}$ , 6H), mp 79~81°C |

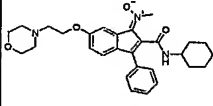
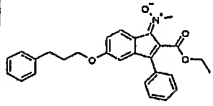
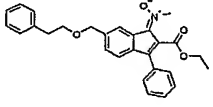
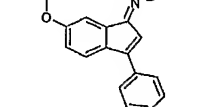
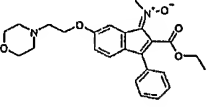
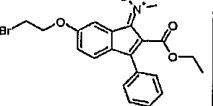
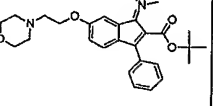
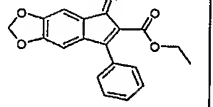
| 번호 | 화합물 구조  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ  |
|----|---|---|
| 9  |    | 8.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 5H), 7.31 - 7.17 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 7H), 2.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H).   |
| 10 |    | 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.24 (m, 10H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.08 (m, 7H), 3.13 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H).  |
| 11 |    | 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.4, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.8, 1.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.19 (m, 6H), 6.90 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.1~4.01 (m, 5H), 2.84 (t, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.28 (t, 3H).          |
| 12 |    | 9.42 (brs, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 5H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H).   |
| 13 |   | 7.57~7.53 (m, 2H), 7.47~7.40 (m, 3H), 7.32~7.20 (m, 6H), 7.08(d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.74(dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.01(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H). |
| 14 |  | 9.69 (br, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.64 - 7.36 (m, 5H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.13 (s, 1H).   |
| 15 |  | 8.26(d, J=2.4Hz, 1H), 7.44~7.42(m, 5H), 7.28~7.13(m, 6H), 6.83(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 4.16~4.08 (m, 5H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.65(t, J=7.2 Hz, 2H), 1.85(m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.54 (m, 2H) 1.04 (t, J=7.1Hz, 3H).  |
| 16 |  | 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.43 - 7.41 (m, 3H), 7.31~7.07(m, 6H), 7.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.77(dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.30~4.28 (m, 5H), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66(t, J=7.2 Hz, 2H), 1.84(m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.54 (m, 2H) 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H).                         |

| 번호 | 화합물 구조 | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta$  |
|----|--------|---|
| 17 |        | 8.37(d, J=2.1Hz, 1H), 7.45~7.42(m, 5H), 7.30~7.26(m, 3H), 7.11(dd, J=8.1, 2.1Hz, 1H), 6.93(d, J=8.7Hz, 2H), 4.88(s, 2H), 4.19~4.09(m, 5H), 1.06(t, J=7.1Hz, 3H)   |
| 18 |        | 8.32 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.44(s, 5H), 7.29~7.16(m, 3H), 6.94~6.87(m, 3H), 4.44~4.19(m, 4H), 4.17~4.07(m, 5H), 1.05(t, J = 7.1 Hz, 3H)   |
| 19 |        | 8.44(d, J=2.8Hz, 1H), 7.92~7.82(m, 4H), 7.59~7.44(m, 8H), 7.18(d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96(dd, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 4.19~4.07(m, 5H), 1.05 (t, J=7.0 Hz, 3H)   |
| 20 |        | 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65~7.18 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (m, 2H).  |
| 21 |        | 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.85 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 8H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.22 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H). |
| 22 |        | $^1\text{H}$ NMR (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) 8.27(d, J=2.0Hz, 1H), 8.27(s, 5H), 7.29~6.81(m, 7H), 4.11(s, 3H), 4.06(t, J=6.3Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 2.83(t, J=7.1Hz, 2H), 2.13(p, J=6.5Hz, 2H)  |
| 23 |        | 8.28(d, J=2.4Hz, 1H), 7.43(s, 5H), 7.25~7.07(m, 3H), 6.86~6.76(m, 3H), 5.09(br, 1H), 4.27~4.03(m, 7H), 3.04(t, J=7.0Hz, 2H), 1.04(t, J=7.1Hz, 3H)   |
| 24 |        | 8.26(d, J=2.4Hz, 1H), 7.43(m, 5H), 7.18(d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83(dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 4.29~4.04(m, 7H), 1.96 - 1.50 (m, 15H), 1.04 (t, J=7.1Hz, 3H)   |

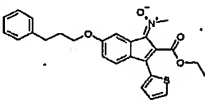
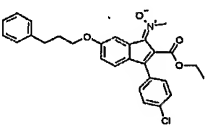
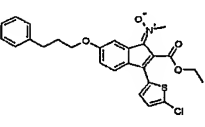
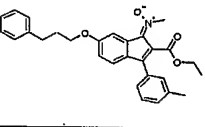
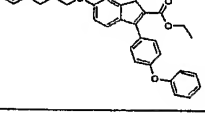
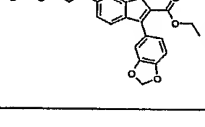
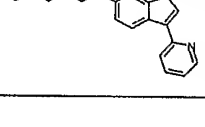
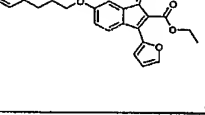
| 번호 | 화합물 구조  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta$  |
|----|---|---|
| 25 |    | 8.26 (d, $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (m, 5H), 7.25 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.84 (dd, $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 4.28~4.04 (m, 7H), 1.79~0.76 (m, 13H)   |
| 26 |    | 8.35 (d, $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.44~7.12 (m, 11H), 6.91 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d, $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.29~4.08 (m, 5H), 1.05 (t, $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)  |
| 27 |    | 8.27 (d, $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (s, 5H), 7.3 - 7.04 (m, 5H), 6.84 (dd, $J = 1\text{H}$ ), 4.27 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$ , 2H), 4.16~4.09 (m, 5H), 3.16 (t, $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.04 (t, $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)   |
| 28 |    | 8.27 (d, $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (s, 5H), 7.31 - 6.93 (m, 5H), 6.84 (dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.26 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$ , 1H), 4.16~4.09 (m, 5H), 3.16 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$ , 2H), 1.04 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$ , 3H)                               |
| 29 |   | 8.27 (d, $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (s, 5H), 7.31 - 6.95 (m, 5H), 6.83 (dd, $J = 8.4, 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.21 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$ , 2H), 4.14~4.09 (m, 5H), 3.11 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$ , 2H), 1.04 (t, $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)                                |
| 30 |  | 8.27 (d, $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55~7.44 (m, 9H), 7.15 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 6.84 (dd, $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.29 (t, $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.18~4.03 (m, 5H), 3.18 (t, $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.04 (t, $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)                   |
| 31 |  | 8.37 (d, $J = 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 8.07 (m, 2H), 7.55~7.15 (m, 8H), 6.93 (dd, $J = 8.4, 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 5.12 (s, 2H), 4.28~4.03 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 1.05 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H)  |
| 32 |  | 8.27 (d, $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.69~6.90 (m, 12H), 5.57 (t, $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.19 (s, 3H), 4.05 (t, $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (p, $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 2.82 (t, $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.14 (p, $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 0.88 (t, $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) |

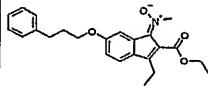
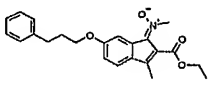
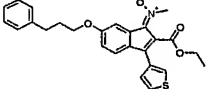
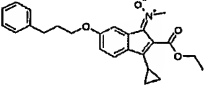
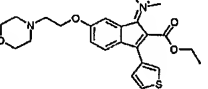
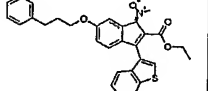
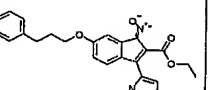
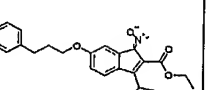


| 번호 | 화합물 구조  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ  |
|----|---|---|
| 33 |    | 8.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 5H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 7H), 3.74 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H), mp 102-104°C |
| 34 |    | 8.27 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.44(s, 5H), 7.15(d, J=8.4Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 4.16~4.10(m, 7H), 2.91(t, J=5.9Hz, 2H), 2.47~2.40(m, 5H), 1.82(b, 5H), 1.63(2H), 1.04(t, J=7.2Hz, 3H)                                |
| 35 |    | 8.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.41~7.14 (m, 4H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H).  |
| 36 |    | 8.28(d, J=2.4Hz, 1H), 7.44(s, 5H), 7.15(d, J=8.2Hz, 1H), 6.86(dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 4.29 - 4.08 (m, 7H), 2.86( t, J=5.7Hz, 2H), 2.80~2.55(m, 8H), 2.34 (s, 3H), 1.05(t, J=7.2 Hz, 3H)  |
| 37 |   | 8.30(m, 1H), 7.36~7.26(m, 14H), 3.59 (s, 3H).   |
| 38 |  | 7.68~6.85 (m, 13H), 5.40 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.03 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.82 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.12 (sept, J=6.5Hz, 2H), 0.90(d, J=6.5Hz, 6H)   |
| 39 |  | 7.75~6.79(m, 13H), 5.51(d, J=7.8Hz, 1H), 4.19(s, 3H), 4.04(t, J=6.3Hz, 2H), 3.75(m, 1H), 2.82(t, J=7.1Hz, 2H), 2.13(p, J=6.5Hz, 2H), 1.34~1.21(m, 10H)  |
| 40 |  | 7.82~6.87(m, 13H), 4.11(s, 3H), 4.06(t, J=6.3Hz, 2H), 3.66~3.26(m, 8H), 2.85(t, J=7.1Hz, 2H), 2.16(p, J=6.5Hz, 2H)  |

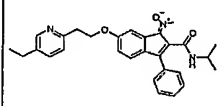
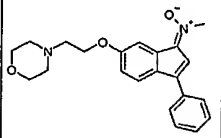
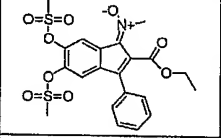
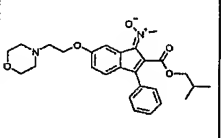
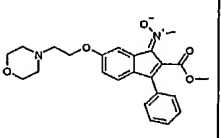
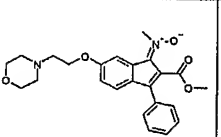
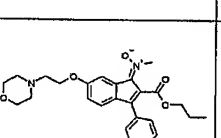
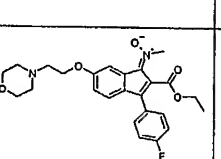
| 번호 | 화합물 구조  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta$  |
|----|---|---|
| 41 |    | 7.89~6.80(m, 8H), 4.21(s, 3H), 4.16(t, $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.86(m, 1H), 3.75(t, $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 2.83(t, $J=5.4\text{Hz}$ , 2H) 2.60(t, $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 1.63~1.18(m, 10H)  |
| 42 |    | 8.51 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.45 (s, 5H), 7.29 - 7.14 (m, 5H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 4.27 - 4.11 (m, 5H), 3.96 (t, $J = 6.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.78 (t, $J = 6.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.10 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H).  |
| 43 |    | 8.57(s, 1H) 7.45~7.15(m, 12H) 4.60(s, 2H) 4.17~4.13(m, 5H) 3.75~3.63(m, 2H) 2.99~2.84(m, 2H) 1.25~1.10(m, 3H)   |
| 44 |    | 8.22 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.63~7.60 (m, 2H), 7.47~7.39 (m, 4H), 6.85 (dd, $J = 8.3, 2.5\text{ Hz}$ , 1H), 6.39 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).   |
| 45 |   | 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$ , 1H), 7.12 (d, $J = 1.9\text{ Hz}$ , 1H), 6.78 (dd, $J = 8.2, 2.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.31 - 4.11 (m, 4H), 3.75 (t, $J = 4.5\text{ Hz}$ , 4H), 2.83 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$ , 2H), 2.59 (t, $J = 4.5\text{ Hz}$ , 4H), 1.24 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H), mp 151~152°C |
| 46 |  | 8.27(d, $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.44(s, 5H), 7.17(d, $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.89(dd, $J=8.2, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.38 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$ , 2H), 4.19~4.08(m, 5H), 3.66(t, $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 1.05(t, $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)   |
| 47 |  | 8.26 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$ , 1H) 7.33~7.30 (m, 2H) 7.29~7.27 (m, 4H) 6.84 (dd, $J = 8.3, 2.4\text{ Hz}$ , 2H) 4.19 (t, $J = 5.5\text{ Hz}$ , 2H) 3.74 (t, $J = 4.7\text{ Hz}$ , 4H) 2.82 (t, $J = 5.5\text{ Hz}$ , 2H) 2.59 (t, $J = 4.7\text{ Hz}$ , 4H) 1.39 (s, 9H)  |
| 48 |  | $\delta$ 8.18 (s, 1H), 7.43 (s, 5H), 6.72 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.14 (q, $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.12 (s, 3H), 1.04 (t, $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), mp 119~121°C   |

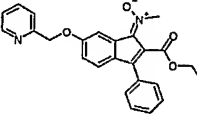
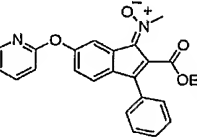
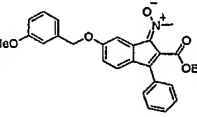
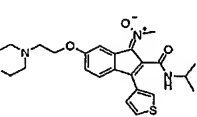
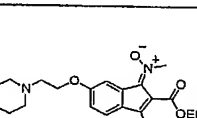
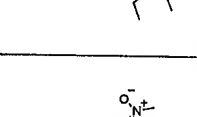
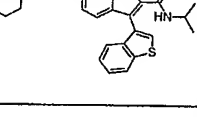
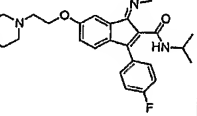
| 번호 | 화합물 구조 | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta$  |
|----|--------|---|
| 49 |        | 8.26(s, 1H) 8.06~8.00(m, 2H) 7.52~7.14(m, 9H) 5.17(s, 2H)<br>4.18(s, 3H) 4.12~4.00(m, 1H) 3.90(s, 3H) 0.92(s, 3H) 0.89(s, 3H)   |
| 50 |        | 8.26(s, 1H) 7.46~7.41(m, 5H) 7.19~7.15(m, 1H) 6.87~6.81(m, 1H)<br>4.18~4.04(m, 6H) 3.76~3.71(m, 4H) 2.85~2.80(m, 2H)<br>2.62~2.57(m, 4H) 0.91(s, 3H) 0.88(s, 3H), mp 123-125°C  |
| 51 |        | 8.27 (d, J=2.2 Hz, 1H) 7.50~7.40(m, 5H) 7.18 (d, J=8.2 Hz, 1H)<br>6.86 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H) 5.60 (brs, 1H) 4.19 (s, 3H)<br>4.18 (t, J=5.6 Hz, 2H) 3.73 (t, J=4.8 Hz, 4H) 2.81 (t, J=5.6 Hz, 2H)<br>2.73~2.65(m, 1H) 2.58 (t, J=4.8 Hz, 4H) 0.75-0.50 (m, 4H)   |
| 52 |        | 8.27(s, 1H), 7.46~6.81(m, 7H), 5.42(m, 1H), 4.19(t, J=5.4Hz, 2H),<br>3.74(t, J=4.8Hz, 4H) 2.83(t, J=5.4Hz, 2H), 2.59(t, J=4.8Hz, 4H), 0.97(s, 3H) 0.94(s, 3H)   |
| 53 |        | 8.66~7.00(m, 8H), 4.17(s, 3H), 4.15(q, J=7.2 Hz, 2H),<br>3.89(s, 3H), 3.70(s, 2H), 1.26(t, J=7.2 Hz, 3H)  |
| 54 |        | 7.56~6.98(m, 8H), 4.31(s, 3H), 4.22(q, J=7.2 Hz, 2H),<br>3.87(s, 3H), 3.68(s, 2H), 1.28(t, J=7.2 Hz, 3H)  |
| 55 |        | 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 6H),<br>7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 5.43 (brd, 1H),<br>4.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.02 (m, 1H), 3.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H),<br>2.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H) |
| 56 |        | 8.27 (s, 1H), 7.36~7.16 (m, 10H), 6.85 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H),<br>4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.05 (t, J = 6.2 Hz, 2H),<br>2.82 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.05~2.15 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H).  |

| 번호 | 화합물 구조  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ   |
|----|---|--|
| 57 |    | 8.26 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.28 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.05 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.2, 3H)  |
| 58 |    | 8.26 (s, 1H), 7.44-7.09 (m, 10H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.04 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).  |
| 59 |    | 8.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.31 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H, 2H), 4.08-4.03 (m, 5H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)  |
| 60 |   | 8.26 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.35-7.15 (m, 8H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.16-4.01 (m, 7H), 2.82 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)  |
| 61 |  | 8.27 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.44-6.84 (m, 14H), 7.30-4.01 (m, 7H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)  |
| 62 |  | 8.26 (s, 1H), 7.32-7.15 (m, 6H), 7.00-6.83 (m, 4H), 6.02 (s, 2H), 4.21 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)  |
| 63 |  | 8.74-8.72 (m, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.77-7.76 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.06 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.10-2.17 (m, 2H)   |
| 64 |  | 8.28 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 5H), 7.00 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.69-6.57 (m, 1H), 4.40 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.05 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.37 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) |

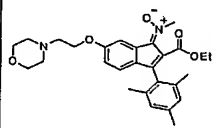
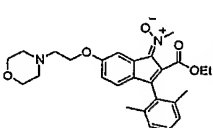
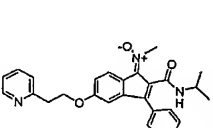
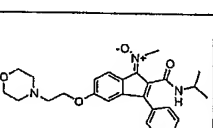
| 번호 | 화합물 구조  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta$  |
|----|---|---|
| 65 |    | 8.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 6H), 6.89 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.10-4.00 (m, 5H), 2.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)  |
| 66 |    | 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 6H), 6.89 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.06-4.03 (m, 5H), 2.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.12-2.10 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)   |
| 67 |    | 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 4H), 7.23-7.19 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.05 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)                                 |
| 68 |    | 8.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31-7.17 (m, 6H), 6.83 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08-1.03 (m, 4H).  |
| 69 |   | 8.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 3.76-3.74 (m, 4H), 2.84 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.61-2.59 (m, 4H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)  |
| 70 |  | 8.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.07-3.97 (m, 4H), 2.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) |
| 71 |  | 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 6.90 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.77-3.75 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)                            |
| 72 |  | 8.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 6.83 (d, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.152.08 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 4H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). |

| 번호 | 화합물 구조 | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ   |
|----|--------|--|
| 73 |        | 8.28~6.82(m, 13H), 5.57(brs, 2H), 4.23(s, 3H), 4.05(t, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 2.83(t, <i>J</i> =7.2, 2H), 2.16~2.05(m, 2H)   |
| 74 |        | 8.25(s, 1H), 7.49~6.84(m, 12H), 5.39(d, <i>J</i> =8.5Hz, 1H), 4.19(s, 3H), 4.01(m, 1H), 3.96(d, <i>J</i> =5.3Hz, 2H), 3.92(d, <i>J</i> =6.5Hz, 2H), 3.75(t, <i>J</i> =8.9Hz, 2H), 3.55(s, 2H), 2.84(t, <i>J</i> =8.9Hz, 2H), 0.92(s, 3H), 0.88(s, 3H)                          |
| 75 |        | 8.29 (d, <i>J</i> =2.3Hz, 1H), 7.72~7.55 (m, 5H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.3Hz, 1H), 7.31~7.17 (m, 5H), 6.96 (dd, <i>J</i> =8.3, 2.3Hz, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.08 (t, <i>J</i> =6.2Hz, 2H), 2.83 (t, <i>J</i> =6.2Hz, 2H), 2.12(m, 2H), mp 126~128°C                                 |
| 76 |        | 8.08 (s, 1H), 7.45 (s, 5H), 6.71 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.65 (brs, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.13~3.96 (m, 1H), 0.92 (d, <i>J</i> =7.6Hz, 6H)   |
| 77 |        | 8.55 (s, 1H), 7.45 (s, 5H), 7.44~7.15 (m, 3H), 4.17 (q, <i>J</i> =7.1Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.70 (t, <i>J</i> =4.8Hz, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.46 (t, <i>J</i> =4.8Hz, 4H), 1.07 (t, <i>J</i> =7.1Hz, 3H)  |
| 78 |        | 8.55 (d, <i>J</i> =4.4Hz, 1H), 8.28 (d, 2.3Hz, 1H), 7.53~7.43 (m, 4H), 7.34~7.26 (m, 2H), 7.17~7.12 (m, 2H), 6.84 (dd, <i>J</i> =8.3Hz, <i>J</i> =2.3Hz, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> =6.6Hz, 2H), 4.15~4.08 (m, 5H), 3.29 (t, <i>J</i> =6.6Hz, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> =7.1Hz, 3H)   |
| 79 |        | 8.39(d, <i>J</i> =3.3Hz, 1H), 8.27(d, <i>J</i> =2.4Hz, 1H), 7.43(s, 5H), 7.26(m, 1H), 7.21~7.11(m, 2H), 6.86(d, <i>J</i> =2.4Hz, 1H), 4.43(t, <i>J</i> =6.5Hz, 2H), 4.39~4.07(m, 5H), 3.25(t, <i>J</i> =6.5Hz, 2H), 2.62(q, <i>J</i> =7.3Hz, 2H), 1.04(t, <i>J</i> =6.1Hz, 3H) |
| 80 |        | 8.55(m, 1H), 8.26(d, <i>J</i> =2.6Hz, 1H), 7.63(m, 1H), 7.49~7.43(m, 4H), 7.27(m, 2H), 7.15(m, 2H), 6.83(dd, <i>J</i> =8.3Hz, <i>J</i> =2.6Hz, 1H), 4.43(t, <i>J</i> =6.7Hz, 2H), 4.18(s, 3H), 3.28(t, <i>J</i> =6.5Hz, 2H), 0.90(d, <i>J</i> =5.3Hz, 6H), mp 124~126°C        |

| 번호 | 화합물 구조  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta$   |
|----|---|--|
| 81 |    | 8.39(s, 1H), 8.25(d, $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.47~7.45(m, 7H), 7.21~7.14(m, 2H), 6.82(dd, $J=8.2\text{Hz}$ , $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.39(t, $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.17(s, 3H), 4.06(m, 1H), 3.25(t, $J=6.25\text{Hz}$ , 2H), 2.63(q, $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 0.90(d, $J=6.5\text{Hz}$ , 3H)   |
| 82 |    | 8.22 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.64~7.35 (m, 6H), 6.88 (dd, $J = 8.3, 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.42 (s, 1H), 4.18 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 2 H), 4.10 (s, 3 H), 3.74 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$ , 4H), 2.83 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 2H), 2.59 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$ , 4H), mp 122~123°C  |
| 83 |    | 8.13 (s, 1H), 7.57~7.30 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H), 3.92 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H)  |
| 84 |    | 8.26 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$ , 1H), 7.26~7.23 (m, 5H), 7.15 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H), 6.86 (dd, $J = 8.2, 2.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.18 (t, $J=5.2 \text{ Hz}$ ) 4.11 (s, 3H), 3.82 (d, $J=6.6\text{Hz}$ , 2H) 3.72 (t, $J=4.6 \text{ Hz}$ , 4H)) 2.84 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 2H), 2.57 (t, $J = 4.6 \text{ Hz}$ , 4H) 1.65 (sept, $J=6.6 \text{ Hz}$ ) 0.68 (d, $J=6.6 \text{ Hz}$ , 6H) |
| 85 |   | 8.28~6.85(m, 8H), 4.28~4.10(m, 2H), 4.10(s, 3H), 3.73(t, $J=4.8 \text{ Hz}$ , 4H), 3.66(s, 3H), 2.82(t, $J=5.4 \text{ Hz}$ , 2H), 2.58(t, $J=4.8 \text{ Hz}$ , 4H)   |
| 86 |  | 7.53~6.76(m, 8H), 4.24~4.10(m, 2H), 4.24(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.75(t, $J=4.8 \text{ Hz}$ , 4H), 2.83(t, $J=5.4 \text{ Hz}$ , 2H), 2.59(t, $J=4.8 \text{ Hz}$ , 4H)   |
| 87 |  | 8.28~6.82(m, 8H), 4.20(t, $J=5.6 \text{ Hz}$ , 2H), 4.12(s, 3H), 4.02(t, $J=6.5 \text{ Hz}$ , 2H), 3.74(t, $J=4.8 \text{ Hz}$ , 4H), 2.85(t, $J=5.6 \text{ Hz}$ , 2H), 2.61(t, $J=4.8 \text{ Hz}$ , 4H), 1.48~1.25(m, 2H), 0.87(t, $J=5.4 \text{ Hz}$ , 3H)  |
| 88 |  | 8.27 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.45~7.42 (m, 2H), 7.17~7.11 (m, 3H), 6.87 (dd, $J = 8.0, 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.23~4.12 (m, 7H), 3.77~3.75 (m, 4H), 2.86 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 2H), 2.65~2.60 (m, 4H), 1.10 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H)  |

| 번호 | 화합물 구조  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta$   |
|----|---|--|
| 89 |    | 8.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48-7.21 (m, 6H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.12 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)   |
| 90 |    | 8.41 (s, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.15 (s, 5H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)  |
| 91 |    | 8.38 (s, 1H), 7.44 (s, 5H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05-6.91 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)  |
| 92 |    | 8.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.44-7.43 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.86 (dd, $J = 7.6$ , 2.4 Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 6H), 3.75-3.72 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.60-2.57 (m, 4H), 1.03 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)  |
| 93 |   | 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.4$ , 2.8 Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.74 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.58 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)  |
| 94 |  | 8.28 (s, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 0.74 (d, 3H), 0.59 (d, 3H), mp 77-79°C |
| 95 |  | 8.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 3H), 6.84 (dd, $J = 7.6$ , 2.4 Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 5H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.59-2.57 (m, 4H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H)  |
| 96 |  | 8.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 8.4$ , 2.4 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.59-2.51 (m, 5H), 1.80 (m, 4H), 1.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)   |



| 번호  | 화합물 구조   | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta$   |
|-----|--|--|
| 97  |   | 8.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.82-6.76 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 5H), 4.01 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.74-3.72 (m, 4H), 2.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.59-2.57 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).  |
| 98  |   | 8.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 7.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.76 ( $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 5H), 3.99 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.74-3.72 (m, 4H), 2.82 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.60-2.57 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) |
| 99  |   | 8.53 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 5H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 5.42 (brs, 1H), 4.37 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 3.24 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), mp 158-159°C                  |
| 100 |  | 8.49 (d, $J = 9.0$ hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 5H), 6.84 - 6.82 (m, 2H), 5.47 (brd, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (t, $J = 5.6$ hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.71 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 2.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 4.3$ hz, 4H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), mp 134-137°C                       |

| 번호  | 화합물 구조 | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ   |
|-----|--------|--|
| 101 |        | 7.57~7.54 (m, 2H), 7.43~7.41 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> =1.8Hz, 1H), 6.78 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.8Hz, 1H), 5.17 (quin, <i>J</i> =6.2Hz, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.15 (t, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 3.76 (t, <i>J</i> =4.4Hz, 4H), 2.83 (t, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> =4.4Hz, 4H), 1.23 (d, <i>J</i> =6.2Hz, 6H), mp 153-155°C   |
| 102 |        | 8.63(1H, d, <i>J</i> =2Hz), 8.25(1H, d, <i>J</i> =2Hz), 7.63(1H, m), 7.40(1H, m), 7.29(2H, m), 7.15(1H, m), 7.19(3H, m), 6.87(1H, m), 5.44(1H, d, <i>J</i> =8.5Hz), 4.46(2H, t, <i>J</i> =6.6Hz), 4.22(3H, s), 4.09(1H, m), 3.31(2H, t, <i>J</i> =6.6Hz), 0.97(6H, d, <i>J</i> =6.6Hz)   |
| 103 |        | 8.40(1H, d, <i>J</i> =2Hz), 8.28(1H, d, <i>J</i> =2Hz), 7.47(2H, m), 7.3(1H, m), 7.23(2H, m), 7.19(2H, m), 6.86(1H, m), 5.3(1H, d, <i>J</i> =7Hz), 4.43(2H, t, <i>J</i> =6.6Hz), 4.2(3H, s), 4.05(1H, m), 3.27(2H, t, <i>J</i> =6.6Hz), 2.64(2H, q, <i>J</i> =7.6Hz), 1.24(3H, t, <i>J</i> =7.6Hz), 0.97(6H, d, <i>J</i> =6.7Hz)                                   |
| 104 |        | δ 8.28 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.91 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 6.0 Hz), 4.13-4.21 (7H, m), 3.74 (4H, t, <i>J</i> = 4.8 Hz), 2.83 (2H, t, <i>J</i> = 5.6 Hz), 2.59 (4H, t, <i>J</i> = 4.4 Hz), 1.07 (3H, t, <i>J</i> =7.2 Hz)                              |
| 105 |        | δ 8.55 (1H, d, <i>J</i> = 5.2 Hz), 8.26 (1H, d, <i>J</i> = 2.4 Hz), 7.61-7.65 (1H, m), 7.42 (5H, s), 7.29 (1H, d, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.14-7.17 (1H, m), 7.10 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.82 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz), 4.96-5.02 (1H, m), 4.43 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 4.12 (3H, s), 3.29 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz), 1.04 (6H, d, <i>J</i> =6.4 Hz) |

<76> 1) 6-메톡시-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

<77> 2) 1-(*트랜스*-이소프로필이미노-*N*-옥시)-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

<78> 3) 1-(*트랜스*-벤질이미노-*N*-옥시)-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

<79> 4) 1-(*트랜스*-에틸이미노-*N*-옥시)-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에

## 스테르

- <80> 5) 6-메톡시-1-(*트랜스*-페닐프로필이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <81> 6) 6-메톡시-1-(*트랜스*-(2-메틸부텐일이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <82> 7) 1-(*트랜스*-이소부틸이미노-*N*-옥시)-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <83> 8) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필 에스테르
- <84> 9) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <85> 10) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-페네틸옥시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <86> 11) 3-퓨란-3-일-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <87> 12) 6-히드록시-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <88> 13) 1-(*시스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

- <89> 14) 3-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-1-페닐-3H-인덴-5-올
- <90> 15) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(5-페닐펜틸옥시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <91> 16) 1-(*시스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(5-페닐펜틸옥시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <92> 17) 6-[2-(4-클로로페녹시)아세톡시]-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <93> 18) 6-[2-(4-클로로페녹시)에톡시]-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <94> 19) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(나프탈렌-2-일메톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <95> 20) 메틸-[3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-인덴-1-일리덴]아민 *N*-옥사이드
- <96> 21) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-[2-(5-메틸-2-페닐티아졸-4-일)에톡시]-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <97> 22) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 메틸 에스테르
- <98> 23) 6-[2-(4-히드록시페닐)-에톡시]-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <99> 24) 6-(2-아다만-1-일-에톡시)-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카

## 르복시산 에틸 에스테르

<100> 25) 6-(2-시클로헥실에톡시)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르

## 복시산 에틸 에스테르

<101> 26) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로페녹시)-1H-인덴-2-카르복

## 시산 에틸 에스테르

<102> 27) 6-[2-(2-플루오로-페닐)-에톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인  
덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

<103> 28) 6-[2-(3-플루오로-페닐)-에톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인  
덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

<104> 29) 6-[2-(4-플루오로-페닐)-에톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인  
덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

<105> 30) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)에톡시]-  
1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

<106> 31) 6-(4-메톡시카보닐벤질옥시)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-  
카르복시산 에틸 에스테르

<107> 32) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시  
산 에틸아미드

<108> 33) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카  
르복시산 에틸 에스테르

- <109> 34) 6-[2-(시클로헥실메틸아미노)에톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <110> 35) 3-(2-플루오로페닐)-6-메톡시-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <111> 36) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <112> 37) (2,3-디페닐인텐-1-일리텐)-메틸아민 N-옥사이드
- <113> 38) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <114> 39) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인텐-2-카르복시산 시클로헥실아미드
- <115> 40) [1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인텐-2-일]-모포린-4-일메탄온
- <116> 41) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 시클로헥실아미드
- <117> 42) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-5-(3-페닐프로폭시)-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <118> 43) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-페네틸옥시메틸-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르

- <119> 44) (6-메톡시-3-페닐-인덴-1-일리덴)-메틸아민 N-옥사이드
- <120> 45) 1-(시스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <121> 46) 6-(2-브로모에톡시)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <122> 47) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <123> 48) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-5, 6-메틸렌디옥시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <124> 49) 4-(2-이소프로필카바모일-3-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-1-페닐-3H-인덴-5-일옥시메틸)벤조산 메틸 에스테르
- <125> 50) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <126> 51) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로프로필아미드
- <127> 52) 3-(3-플루오로-페닐)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <128> 53) (6-메톡시-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-일)아세트산 에틸 에스테르

- <129> 54) (6-메톡시-1-(시스-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-일)아세트산 에틸 에스테르
- <130> 55) 5-[2-(5-에틸피리딘-2-일)에톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <131> 56) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-3-*p*-톨릴-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <132> 57) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-3-티오펜-2-일-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <133> 58) 3-(4-클로로페닐)-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <134> 59) 3-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <135> 60) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-3-*m*-톨릴-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <136> 61) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-3-(4-페녹시페닐)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <137> 62) 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <138> 63) 메틸-[6-(3-페닐프로폭시)-3-피리딘-2-일-인덴-1-일리덴]아민 *N*-옥사이드



- <139> 64) 3-퓨란-2-일-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <140> 65) 3-에틸-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <141> 66) 3-메틸-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <142> 67) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-3-티오펜-3-일-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <143> 68) 3-시클로프로필-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <144> 69) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-티오펜-3-일-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <145> 70) 3-벤조[b]티오펜-3-일-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <146> 71) 3-(1H-이미다졸-4-일)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <147> 72) 3-(1-에틸프로필)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <148> 73) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시

## 산 아미드

- <149> 74) 6-(4-벤질모포린-2-일메톡시)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <150> 75) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인텐-2-카보니트릴
- <151> 76) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-5, 6-메틸렌디옥시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <152> 77) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-모포린-4-일메틸-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <153> 78) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(2-피리딘-2-일메톡시)-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <154> 79) 6-[2-(5-에틸-피리딘-2-일)-메톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <155> 80) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(2-피리딘-2-일메톡시)-1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <156> 81) 6-[2-(5-에틸-피리딘-2-일)메톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <157> 82) 메틸-[6-(2-모포린-4-일메톡시)-3-페닐-인텐-1-일리텐]아민 N-옥사이드
- <158> 83) 5,6-비스-메탄술폰닐옥시-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인텐-2-카

르복시산 에틸 에스테르

<159> 84) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카

르복시산 이소부틸 에스테르

<160> 85) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카

르복시산 메틸 에스테르

<161> 86) 1-(*시스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르

복시산 메틸 에스테르

<162> 87) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카

르복시산 프로필 에스테르

<163> 88) 3-(4-플루오로-페닐)-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-

1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

<164> 89) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인덴-2-카르

복시산 에틸 에스테르

<165> 90) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(피리딘-2-일옥시)-1H-인덴-2-카르복

시산 에틸 에스테르

<166> 91) 6-(3-메톡시벤질옥시)-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복

시산 에틸 에스테르

<167> 92) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-티오펜-3-일-1H-인

덴-2-카르복시산 이소프로필아미드

- <168> 93) 3-(1-에틸프로필)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <169> 94) 3-벤조[b]티오펜-3-일-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <170> 95) 3-(4-플루오로페닐)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <171> 96) 3-(1-에틸프로필)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <172> 97) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-(2,4,6-트리메틸페닐)-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <173> 98) 3-(2,6-디메틸-페닐)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <174> 99) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-5-(2-피리딘-2-일에톡시)-1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <175> 100) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-5-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드
- <176> 101) 1-(시스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필 에스테르
- <177> 102) 3-(3-플루오르페닐)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-피리딘-2-일에톡시)-

1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필 아마이드

<178> 103) 6-[2-(5-에틸피리딘-2-일)에톡시]-3-(3-플루오르페닐)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필 아마이드

<179> 104) 3-(4-시아노페닐)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

<180> 105) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(2-피리딘-2-일에톡시)-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필 에스테르.

<181> 이와 같이 제조된, 본 발명의 화학식 1의 인덴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 PPAR의 활성을 선택적으로 조절하여 기존의 완전항진 물질이 갖는 전형적인 체중증가, 간독성, 심장독성 등의 부작용을 유발하지 않는다.

<182> 따라서, 본 발명에서는 활성성분의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학 조성물은 인슐린 비의존성 진성 당뇨병, 비만, 동맥경화, 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압 등의 대사성 증후군, 골다공증, 간경화, 천식 등의 염증관련 질환, 그리고 암 등 PPAR의 활성조절에 의해 치료되거나 예방할 수 있는 질환의 치료제로 유용하게 사용될 수 있다.

<183> 본 발명의 약학 조성물은 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경.연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제(elixirs) 등이 있는데, 이들 제형은 유

효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

&lt;184&gt;

또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효 성분으로 하는 약학 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사를 주입하는 방법에 의한다. 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제조할 수 있다.

&lt;185&gt;

상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

&lt;186&gt;

유효 성분으로서 화학식 1의 화합물은 사람을 포함하는 포유동물에 대해 하루에 0.1 내지 500 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.5 내지 100 mg/kg(체중)의 양으로 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

<187> 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 좀더 상세하게 설명하고자 한다.  
단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

<188> 반응식 2에 의한 화학식 1의 화합물의 합성

<189> < 실시예 1 > 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로필옥시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르[표 9번 화합물]의 제조

<190> (단계 1) 3-히드록시 벤질클로라이드[화학식 6의 화합물]의 제조

<191> 3-하이드록시벤질알콜 (5 g, 40 mmol)과 트리에틸아민 (5.2 mL, 60 mmol)을 벤젠 (250 mL)에 녹이고, 벤젠 (50 mL)에 녹인 티오닐클로라이드 (5.2 mL)를 0℃에서 적가하였다. 갈색의 반응용액을 상온에서 6시간 교반 후, 반응이 완료되면 0℃로 온도를 낮추어 반응액을 소금물로 씻고 물층을 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조 여과한 후 감압하에서 농축하여 목적화합물을 (5.7 g, 99%) 얻었다; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96 - 6.78 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 4.52 (s, 2H).

<192> (단계 2) 2-(3-히드록시-벤질)-3-옥소-3-페닐-프로피오닉산 에틸에스테르[화학식 7의 화합물]의 제조

<193> 에틸 벤조일아세테이트 (8.7 mL, 50.2 mmol)와 포타시움카보네이트 (7.56 g, 54.7

mmol)을 디메틸포름아미드 (500 mL)에 녹여 상온에서 1시간 교반한 후, 디메틸포름아미드 (50 mL)에 녹인 3-하이드록시벤질클로라이드 (6.5 g, 45.6 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 갈색의 반응용액을 상온에서 15시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응액을 암모니움클로라이드 포화수용액으로 씻고, 디에틸에테르로 추출한 후 무수황산마그네슘로 건조 여과한 다음 감압하에서 농축하였다. 감압 농축한 혼합액을 실리카겔 판 크로마토그래피 (헥산 : 에틸아세테이트 = 5 : 1)로 분리하여 얻은 노랑색의 오일의 목적화합물 (10.2 g, 75%)을 얻었다;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7.97-7.92 (m, 2H), 7.56 - 7.39 (m, 3H), 7.11 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.79 - 6.63 (m, 3H), 5.37 (brs, 1H), 4.62 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, ), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.27 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.1$ , 3H).

<194> (단계 3) 6-히드록시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르[화학식 8의 화합물]의 제조

<195> 2-(3-하이드록시벤질)-3-옥소-3-페닐프로피오닉산 에틸에스테르 (5 g, 16.7 mmol)과 폴리포스포릭산 (20 g, 출발물질의 4배 wt %)를 섞어 기계교반기로 1시간동안 상온에서 교반하였다. 진한 황토색의 혼합액을 물로 처리하여 폴리포스포릭산을 제거하고, 에틸아세테이트로 추출한 후, 유기층을 무수황산마그네슘로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 실리카겔 판 크로마토그래피(헥산 : 에틸아세테이트 = 4 : 1)로 분리하여 노랑색의 점도가 큰 오일상태로 목적화합물을 47 %의 수율로



얻었다;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$   $\delta$  7.44~7.38 (m, 5H), 7.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (s, 2H), 1.12 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

<196> (단계 4) 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르[화학식 2의 화합물]의 제조

<197> 6-하이드록시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르 (1 g, 3.57 mmol)를 1,4-디옥산 (50 mL)에 녹이고, 셀레늄디옥사이드 (5.94 g, 53.55 mmol)를 가했다. 강한 기계교반과 함께 12 시간 가열 환류하였다. 반응혼합액은 여과 후 여액을 농축 후 에틸아세테이트로 추출, 소금물로 씻고 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 실리카겔 관 크로마토그래피 (헥산 : 에틸아세테이트 = 4 : 1)로 분리하여 짙은 붉은색의 고체의 목적화합물을 58 %의 수율로 얻었다;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz})$   $\delta$  7.49 (5H, s), 7.15 (d,  $J=2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J=7.9 \text{ Hz}$ , 1H), 6.91 (dd,  $J=8.2, 2.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.17 (q,  $J=7.1 \text{ Hz}$ , 2H), 1.13 (t,  $J=7.1$ , 3H).

<198> (단계 5) 3-페닐-6-(3-페닐-프로필옥시)-1-옥소-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르[화학식 2의 화합물]의 제조(반응식 7)

<199> (5-1)

<200> 6-하이드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르 (1.7 g, 6.07 mmol), 3-페닐프로판올 (1.65 g, 12.14 mmol)과 트리페닐포스핀 (3.18 g, 12.14 mmol)을 테트라히드로퓨란 (100 mL)에 녹인 후, 테트라히드로퓨란 (20 mL)에 희석한 디에틸아조디카복실레이트 (2 mL, 12.14 mmol)를 0 °C에서 적가 하였다. 상온에서 6시간동안 교반 후, 반응액을 소금물로 씻고, 에틸아세테이트로 추출하여 무수황산마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 실리카겔 관 크로마토그래피 (헥산:디에틸에테르 = 10:1)로 분리하여 짙은 붉은색의 고체상태로 목적화합물을 85 %의 수율로 얻었다;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.50 (s, 5H), 7.47 - 7.16 (m, 6H), 7.06 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (dd,  $J$  = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.00 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.81 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 1.15 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

<201> (5-2)

<202> 6-하이드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르 (2 g, 6.80 mmol), 포타시움카보네이트 (1.41 g, 10.194 mmol)와 소듐아이오다이드 (200 mg, 1.359 mmol)를 디메틸포름아미드 (100 mL)에 녹이고, 1-브로모-3-페닐프로판 (2.01 mL, 13.59 mmol)을 상온에서 가한 후에 60 °C에서 교반하였다. 12시간 후, 반응액을 암모니움클로라이드 포화수용액으로 씻고, 에틸아세테이트로 추출 후, 무수황산

마그네슘로 건조하였다. 유기층을 감압 농축한 혼합액을 실리카겔 판 크로마토그래피 (헥산 : 에틸아세테이트 = 4 : 1)로 분리하여 짙은 붉은 색의 고체상태로 목적 화합물을 85 %의 수율로 얻었다.

- <203> (단계 6) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로필옥시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르[표 9번 화합물]의 제조(반응식 1)
- <204> (6-1)
- <205> 3-페닐-6-(3-페닐프로필옥시)-1-옥소-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르 (2 g, 4.85 mmol)과 하이드록시아민 염산 (1.01 g, 14.6 mmol)를 피리딘 (1.57 mL, 19.4 mmol)에 녹여 70 °C로 가열하였다. 1시간동안 교반 후, 반응액을 암모니움클로라이드 포화수용액으로 씻고, 에틸아세테이트로 추출 후, 무수황산마그네슘로 건조하였다. 유기층을 감압 농축한 혼합액을 실리카겔 판 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 2:1)로 분리하여 노랑색의 고체상태로 1-히드록시이미노-3-페닐-6-(3-페닐프로필옥시)-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르[화학식(3) 화합물]를 9.5 %의 수율로 얻었다;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$  8.09 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.48~7.15 (m, 11H), 7.10 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.4, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 4.16 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.04 (t,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.83 (t,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.10 (m, 2H), 1.04 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H).

<206> 1-히드록시이미노-3-페닐-6-(3-페닐프로필옥시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르 (1.98 g, 4.63 mmol), 메틸아이오다이드 (1.15 mL, 18.5 mmol)과 포타시움카보네이트 (1.92 g, 13.9 mmol)를 디메틸포름아미드 (50 mL)에 녹이고, 상온에서 30분 교반하였다. 반응액을 암모니움클로라이드 포화수용액으로 씻고, 에틸아세테이트로 추출 후, 무수황산술포네이트로 건조하였다. 유기층을 감압 농축한 혼합액을 실리카겔 관 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 2:1)로 분리하여 붉은색의 고체상 태 목적화합물을 15%로 얻었다.

<207> (6-2)

<208> 1-옥소-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 (0.75 g, 1.82 mmol)을 에탄올 (30 mL)에 녹이고, N-메틸히드록실아민 하이드로클로라이드 (0.46 g, 5.4 mmol)과 2,6-루티딘 (0.584 g, 5.4 mmol)을 가하고 압력튜브에서 70 °C로 40 시간 교반하였다. 반응혼합물은 감압 농축하여 에탄올을 제거하고 잔여물은 에틸 아세테이트로 추출, 포화염화나트륨 수용액으로 씻어주고 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조, 농축하여 관 크로마토그래피로 분리하여 적색 고체의 목적화합물(407 mg, 40%)을 얻었다.

<209> <실시예 2>

<210> 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복

시산 에틸에스테르[표 33번 화합물]의 제조

<211> (단계 1) 3-페닐-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1-옥소-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르[화학식 2의 화합물]의 제조(반응식 7)

<212> 실시예 1의 단계 4)에서 합성된 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르[화학식(2) 화합물] (10.90 g, 26.75 mmol)를 테트라히드로퓨란:벤젠 (270mL:90mL)에 녹이고 히드록시 에틸 모포린 (5.83 g, 44.45 mmol), 트리페닐 포스핀 (11.66g, 44.45 mmol)를 각각 넣어주고 온도를 0 °C로 맞춘 후 디이소프로필 아조디카복실레이트 (8.99g, 44.45 mmol)를 천천히 적가 하여 상온에서 2시간 교반 하였다. 반응이 완결된 후 포화염화나트륨 수용액을 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 판 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 분리하여 목적화합물을 붉은색 고체로 (14g, 93%) 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (s, 5H), 7.19 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J=8.2, 2.2$  Hz, 1H), 4.22~4.14 (m, 4H), 3.73 (t,  $J=4.5$  Hz, 4H) 2.81 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 2.57 (t,  $J=4.5$  Hz, 4H), 1.15 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).

<213> (단계 2) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르[표 33번 화합물]의 제조(반응식 1)

<214> 압력튜브에 3-페닐-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1-옥소-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에

스테르 (14.6 g, 35.83 mmol)를 에탄올에 녹인 후 N-메틸 히드록실 아민 하이드로 크로라이드 (8.98 g, 107.49 mmol)과 2,6-루티딘 (11.52 g, 107.49 mmol)를 가해 3 일 동안 70℃에서 교반하였다. 반응이 완결된 혼합액의 에탄올을 감압 농축해 포화 염화나트륨 수용액을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층은 무수 황산 마그 네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이 트)로 분리하여 목적화합물을 붉은색의 고체로 (4.18 g, 27%, mp 102-104℃) 얻었 다.

<215> <실시예 3>

<216> 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-5,6-메틸렌디옥시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복 시산 에틸 에스테르[표 48번 화합물]의 제조

<217> (단계 1) 5-클로로메틸벤조[1,3]디옥솔[화학식 6의 화합물]의 제조

<218> 피페로닐알콜 (10 g, 65.7 mmol)을 벤젠에 녹인 후 트리에틸아민 (11 mL, 78.8 mmol)을 넣고 티오닐클로라이드 (11 mL, 131.4 mmol)을 서서히 넣은 후 0℃에서 1 일간 교반하였다. 탄산수소 나트륨과 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산 마그 네슘으로 건조하여 5-클로로메틸벤조[1,3]디옥솔 (11.2 g, 100%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.88~6.75(m, 3H), 5.97(s, 2H), 4.53(s, 2H).

- <219> (단계 2) 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3-옥소-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르[화학식 7의 화합물]의 제조
- <220> 5-클로로메틸벤조[1,3]디옥솔(11.2 g, 65.7 mmol)을 N,N-디메틸 포름아미드에 녹인 후 포타시움 카보네이트(18.2 g, 131.4 mmol)와 소듐 아이오다이드(10.8 g, 72.27 mmol)을 넣고 에틸 벤조일 아세테이트(12.5 mL, 72.27 mmol)을 서서히 넣은 후 상온에서 5시간 교반하였다. 염화암모늄과 에테르로 추출한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 반응혼합물을 관 크로마토그래피하여 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3-옥소-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르 (16.4 g, 76%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98~6.69(m, 3H), 5.90(s, 2H), 4.56(t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 4.09(q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.26(d,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.13(t,  $J=7.2$  Hz, 3H).
- <221> (단계 3) 5, 6-메틸렌디옥시-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르[화학식 8의 화합물]의 제조
- <222> 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸-3-옥소-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르(16g, 49.03 mmol)과 폴리포스포릭산(160 g, 출발물질의 10배 wt %)를 섞어 기계교반기로 1시간 정도 상온에서 교반하였다. 반응이 완결 된 후 반응혼합물을 물로 처리하여 폴리포스폰산을 제거하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 반응혼합물을 관크로마토그래피하여 하얀색 고체화합물 5, 6-메틸렌디옥시-

3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 (4.53 g, 30%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41(m, 5H), 7.00(s, 1H), 6.69(s, 1H), 5.96(s, 2H), 4.08(q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.75(s, 2H), 1.10(t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

<223> (단계 4) 5, 6-메틸렌디옥시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 [화학식 2의 화합물]의 제조

<224> 5, 6-메틸렌디옥시-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 (3 g, 9.73 mmol)를 1,4-다이옥산에 녹이고 셀레늄 디옥사이드 (10.8 g, 97.3 mmol)를 가하여 1일동안 환류 교반 하였다. 반응이 완결된 후 냉각하고 고체로 남아있는 셀레늄 디옥사이드는 여과한 후 여액에 1M 탄산수소 나트륨을 가하고, 에테르/물로 추출하여 무수 황산 마그네슘으로 건조 농축하였다. 판크로마토그래피하여 5, 6-메틸렌디옥시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 (2.18g, 70%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51(s, 5H), 7.11(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.07(s, 2H), 4.17(q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 1.17(t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

<225> (단계 5) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-5, 6-메틸렌디옥시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르[표 48번 화합물]의 제조(반응식 1)

<226> 5, 6-메틸렌디옥시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 (100 mg,



0.324 mmol)을 에탄올에 녹인 후 2,6-루티딘 (0.11 mL, 0.973 mmol)과 메틸히드록실아민 (81.27 mg, 0.973 mmol)을 넣고 70℃에서 3일간 교반하였다. 포화염화나트륨 수용액과 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 반응 혼합물을 관크로마토그래피(10~20%에틸 아세테이트/헥산)로 분리하여 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-5,6-메틸렌디옥시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르의 화합물을 (10 mg, 9%, mp 119-121℃) 얻었다.

<227> 반응식 3에 의한 화학식 1의 화합물의 합성

<228> <실시예 4>

<229> 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일 에톡시)-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 이소프로필 아마이드[표 50의 화합물]의 제조

<230> (단계 1) 1-(3-벤질옥시페닐)에탄온의 제조

<231> 3-히드록시아세트페논 (136.15g, 1 mol)와 포타시움 카보네이트 (414.63g, 2 mol)

KI (33.2g, 0.2 mol), 벤질 브로마이드 (171.04g, 1 mol)를 아세톤에 녹여 24시간 환류교반 하였다. 반응이 완결된 후 포화염화나트륨 수용액을 가하고, 에테르로 추출 하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조, 농축 후 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산=1:3)로 분리하여 목적물 1-(3-벤질옥시-페닐)에탄온을 오일로 (221.8g, 98%)의 수율로 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59~7.53(m,

2H), 7.44~7.33(m, 6H) 7.19(m, 1H), 5.11(s, 2H), 2.6(s, 3H).

<232> (단계 2) 3-(3-벤질옥시페닐)-3-옥소-프로피온산 에틸 에스테르[화학식 9의 화합물]의 제조

<233> 1-(3-벤질옥시-페닐)에탄온 (218 g, 966.10 mmol)를 디에틸 카보네이트에 녹인 후 0℃에서 소듐 하이드라이드 (60% 오일) (46.37 g, 1.15 mmol)를 천천히 가해 60℃에서 3시간 동안 교반 하였다. 반응이 완결된 후 얼음과 초산을 넣었고 포화염화나트륨 수용액을 가해 에틸 아세테이트로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조, 농축 후 판 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산=1:10)로 분리하여 목적물 3-(3-벤질옥시페닐)-3-옥소프로피온산 에틸 에스테르를 오일로(184.68g, 84%)얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59~7.50(m, 2H), 7.47~7.32(m, 6H), 7.21(m, 1H), 5.11(s, 2H), 4.29~4.16(m, 2H), 3.97(s, 2H), 1.37~1.23(m, 3H).

<234> (단계 3) 2-(3-벤질옥시벤조일)-N-이소프로필-3-페닐-아크릴아미드[화학식 9의 화합물]의 제조

<235> 3-(3-벤질옥시-페닐)-3-옥소프로피온산 에틸 에스테르 (174.42 g, 584.47 mmol)을 m-크실렌에 넣어 녹인 후 150℃에서 환류 교반시키면서 약 30분 정도 유지한다. 이소프로필 아민 (38 g, 642.92 mmol)을 천천히 떨어뜨린 후 24시간 정도 교반 환류시켰다. 반응이 완료된 혼합액에 포화염화나트륨 수용액을 가해 에틸 아세테이트

로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조, 농축후 관 크로마토그래피(에틸 아세테이트:헥산=1:2)로 분리하여 목적물 2-(3-벤질옥시벤조일)-N-이소프로필-3-페닐아크릴아미드를 노란색 오일로(127.13g, 70%) 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60~7.58(m, 2H), 7.43~7.34(m, 5H), 7.26~7.21(m, 2H), 6.62(b, 1H), 5.10(s, 2H), 4.11(m, 1H), 3.89(s, 2H), 1.26~1.17(m, 6H).

<236> (단계 4) 2-(3-벤질옥시-벤조일)-N-이소프로필-3-페닐-아크릴아미드[화학식 11의 화합물]의 제조

<237> 3-(3-벤질옥시-페닐)-N-이소프로필-3-옥소프로피온아미드(115.75g, 371.744mmol)를 벤젠에 녹인 후 벤즈알데히드[화학식(10) 화합물] (39.45g, 371.74 mmol), 피페리딘 (6.33 g, 74.34 mmol), 초산 (11.16g, 185.87 mmol)를 가하고 3시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결된 혼합액에 포화염화나트륨 수용액을 가하고 탄산수소 나트륨으로 씻어 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 재결정해 여과하여(에틸 아세테이트:헥산=1:20) 목적물 2-(3-벤질옥시벤조일)-N-이소프로필-3-페닐아크릴아미드를 흰색 고체로 (107.74g, 73%) 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14(s, 1H), 7.49~7.35(m, 8H), 7.19~7.12(m, 5H), 6.62(b, 1H), 5.00(s, 2H), 4.17(m, 1H), 1.18(d, J=6.6Hz, 6H).

<238> (단계 5) 5-히드록시-3-옥소-1-페닐인단-2-카르복시산 이소프로필아미드[화학식 12의 화합물]의 제조

<239> 2-(3-벤질옥시벤조일)-N-이소프로필-3-페닐아크릴아미드 (106.74 g, 267.19 mmol)를 디클로로메탄에 녹인 후 메탄술폰산(256.78 g, 2.672 mol)을 가해 상온에서 3시간 교반 하였다. 반응이 완결된 혼합액을 0℃로 맞춘 후 탄산수소 나트륨포화수용액을 가하고 디클로로메탄으로 추출하여 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 판 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산=1:2)로 분리하여 목적물 5-히드록시-3-옥소-1-페닐인단-2-카르복시산 이소프로필아미드를 흰색 고체로 (36.086 g, 44%) 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33~7.10(m, 7H), 6.71(d, J=7.8Hz, 1H), 5.74(b, 1H), 5.16(d, J=3.9Hz, 1H), 4.10(m, 1H), 3.41(d, J=3.9Hz, 1H), 1.28~1.16(m, 6H).

<240> (단계 6) 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 이소프로필아미드[화학식 2의 화합물]의 제조

<241> 페닐셀레닐크로라이드 (15.53 g, 81.07 mmol)를 디클로로메탄에 녹인 후 0℃로 온도를 맞춘다. 이후 피리딘 (7.00 g, 88.44 mmol)를 가하고 20분 경과 후 5-히드록시-3-옥소-1-페닐인단-2-카르복시산 이소프로필아미드 (22.8 g, 73.70 mmol)를 디클로로메탄에 녹여 천천히 넣어 상온에서 3시간 동안 교반 하였다. 반응이 완결

된 혼합액에 2N-염산을 가하고 0℃로 온도를 맞춘 후 30% 과산화수소수를 충분히 가하여 주었고, 물과 탄산수소 나트륨포화수용액을 가하고 디클로로메탄으로 추출하여 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 재결정해 여과하여(에틸 아세테이트:헥산=1:2)로 목적물 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 이소프로필아미드 붉은색 고체로 (16.32g, 72%) 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.76(b, 1H), 7.76(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.56~7.44(m, 4H), 6.88(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.76(dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 4.11(m, 1H), 1.18(d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 6H).

<242> (단계 7) 6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 이소프로필아미드[화학식 2의 화합물]의 제조(반응식 7)

<243> 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 이소프로필아미드 (7.0 g, 22.78 mmol)를 테트라히드로퓨란:벤젠 (150mL:50mL)에 녹이고 히드록시에틸모포린 (3.59 g, 27.33 mmol), 트리페닐 포스핀 (7.17g, 27.33 mmol)를 각각 넣어주고 온도를 0℃로 맞춘 후 디이소프로필 아조디카복실레이트 (5.53 g, 27.33 mmol)를 천천히 첨가하여 상온에서 2시간 교반 하였다. 반응이 완결된 후 포화염화나트륨 수용액을 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 관 크로마토그래피 하여

6-(2-모포린-4-일에톡시)-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 이소프로필아미드

를 (9.5g, 99%) 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.8(m, 1H), 7.57~7.47(m, 4H), 7.12(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.98(d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.79(dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.18(t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.74(t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 4H), 2.81(t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 2.57(t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 4H), 1.19(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H).

<244> (단계 8) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 이소프로필 아마이드[표 50의 화합물]의 제조(반응식 1)

<245> 압력튜브에 6-(2-모포린-4-일에톡시)-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 이소프로필 아마이드 (9.30 g, 22.11 mmol)를 에탄올에 녹인 후 *N*-메틸 히드록실 아민 하이드로클로라이드 (5.54 g, 66.35 mmol)과 2,6-루티딘 (7.11 g, 66.35 mmol)를 가해 3일 동안 75°C에서 교반하였다. 반응이 완결된 혼합액의 에탄올을 감압 농축해 포화염화나트륨 수용액을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하여 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 관 크로마토그래피하여 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 이소프로필 아마이드의 화합물을 (3.8g, 38%) 얻었다.

<246> 반응식 4에 의한 화학식 1의 화합물의 합성

<247> <실시예 5>

<248> 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐-프로필옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시

# 산 에틸에스테르[표 9번 화합물]의 제조

<249> (단계 1) 3 $\beta$ -(3-페닐-프로필옥시)-아세토페논[화학식 9의 화합물]의 제조

<250> 3 $\beta$ -하이드록시아세토페논 (6.81 g, 50 mmol)과 1-브로모-3-페닐프로판 (11.95 g, 60 mmole)을 디메틸포름아마이드 (70mL)에 녹이고 교반하며 포타시움카보네이트 (15g)과 요오드화나트륨 (0.5g)을 가해 80℃에서 7시간 반응시키고 에틸아세테이트 (300mL)와 정제수 (200mL)를 가해 30분간 교반 한 후 분리하여 에틸아세테이트층을 무수 황산 마그네슘로 탈수하고 감압 농축하여 에틸아세테이트,헥산 (1:5) 용매로 실리카겔 컬럼 분리하여 겔상의 목적물 12.0g을 얻었다(94.2%).

<251>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$  7.47-7.55 (2H, m), 7.36 (1H, t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 7.27-7.30 (2H, m), 7.18-7.22 (3H, m), 7.13 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.8 \text{ Hz}$ ), 4.01 (2H, t,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ ), 2.82 (2H, t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 2.59 (3H, s), 2.13 (2H, m).

<252> (단계 2) 3 $\beta$ -(3-페닐-프로필옥시)벤조일-아세트산 에틸에스테르[화학식 9의 화합물]의 제조

<253> 실시예 5의 (단계 1)에서 합성한 3 $\beta$ -(3-페닐-프로필옥시)아세토페논(12.7g, 50mmol)과 디에틸카보네이트 (7.1 g, 60 mmol )을 톨루엔 (120mL)에 용해하여 80~90 ℃를 유지하며 소듐 하이드라이드 (2.6 g)을 서서히 가한 후 동일온도에서 2 시간 반응시킨 다음 초산으로 중화하고 에틸아세테이트 (200 mL)와 정제수 (200mL)를 가해 교반한 후 유기층을 분리하고 무수 황산 마그네슘로 탈수하여 감압 농축

하였다. 농축액을 에틸아세테이트,헥산 (1:8)용매로 실리카겔 컬럼 분리하여 겔상의 목적물 8.4g을 얻었다 (51.5%).  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}) \delta$  7.47-7.55 (2H, m), 7.36 (1H, t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 7.27-7.30 (2H, m), 7.18-7.22 (3H, m), 7.13 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.8 \text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 4.01 (2H, t,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ ), 2.82 (2H, t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 2.13 (2H, m), 1.26(3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ).

<254> (단계 3) 2-벤조일-3-{3 $\alpha$ -(3-페닐-프로필옥시)페닐}-3-옥소-프로피온산 에틸에스테르[화학식 14의 화합물]의 제조

<255> 실시예 5의 (단계 2)에서 합성한 3 $\alpha$ -(3-페닐프로필옥시)벤조일아세트산 에틸 에스테르 (8.2 g, 25.2 mmol)과 소듐 하이드라이드 (1.1 g, 27.7 mmol)을 메틸렌클로라이드 (150mL)에 넣고 실온에서 한 시간 교반한 후 벤조일 클로라이드 (3.65 g, 26.0 mmol)을 가하고 다시 실온에서 2시간 교반 한 후 정제수 (200mL)로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 탈수하여 감압 농축한 후 농축액을 에틸아세테이트,헥산 (1:8)용매로 실리카겔 컬럼 분리하여 겔상의 목적물 7.4 g을 얻었다 (68.5%).

<256> (단계 4) 3-페닐-6-(3-페닐-프로필옥시)-1-옥소-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르[화학식 2의 화합물]의 제조

<257> 실시예 5의 (단계 3)에서 합성한 2-벤조일-3-{3 $\alpha$ -(3-페닐프로필옥시)페닐}-3-옥소프로피온산 에틸에스테르 (6.4g, 14.8mmole)과 메탄 설펜산 (15g)을 메틸렌클로라



이드 (150 mL)에 녹이고 실온에서 2시간 교반한 후 메틸렌클로라이드 (150 mL)와 포화 염화암모늄액 (200 mL)를 가하여 30분간 교반한 후 분리하고 메틸렌클로라이드층을 마그네슘설페이트로 탈수하여 감압 농축한 후 농축액을 에틸아세테이트, 헥산 (1:5)용매로 실리카겔 컬럼분리하여 겔상의 목적물 3.4 g을 얻었다 (55.5%).  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7.51 (5H, s), 7.17-7.29 (6H, m), 7.06 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.80 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.4$  Hz), 4.18 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.01 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 2.81 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.12-2.16 (2H, m), 1.16 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz).

<258> (단계 5) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐-프로필옥시)-3-페닐-1*H*-인텐-2-카르복시산 에틸에스테르[표 9번 화합물]의 제조(반응식 1)

<259> 실시예 5의 (단계 4)에서 합성한 3-페닐-6-(3-페닐프로필옥시)-1-옥소-1*H*-인텐-2-카르복시산 에틸에스테르 (2.0g)과 *N*-메틸 하이드록실아민 ·염산 (2.0g)을 에탄올(30mL)에 녹이고 2,6-루티딘 (2.4g)을 가한후 60시간 반응 시키고, 반응액을 감압 농축하고 에틸아세테이트 (100mL)와 정제수 (100mL)를 가해 교반한 후 분리하고 에틸아세테이트층을 정제수로 3회 세척한 후 농축하고 마그네슘설페이트로 탈수하여 감압 농축한 액을 에틸아세테이트, 헥산 (1:4)용매로 실리카겔 컬럼 분리하여 겔상의 목적물 120mg을 얻었다 (5.6%, mp 95-97°C).

- <260> 반응식 5에 의한 화학식 1의 화합물의 합성
- <261> <실시예 6>
- <262> 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-페닐-2-카보니트릴  
[표 75번 화합물]의 제조
- <263> (단계 1) 3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-인단-1-온[화학식 15의 화합물]의 제조
- <264> 3-페닐-1-[3-(3-페닐프로폭시)페닐]프로펜온 (20g, 58.406mmol)에 폴리포스폰산  
(200g)를 섞어 기계교반기로 6시간동안 45℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로  
처리하여 에틸 아세테이트로 추출한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 감압 농축  
한 혼합액을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 =1:5)로 분리하여 흰색고체  
로 3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)인단-1-온을 (17.9 g, 81%) 얻었다. <sup>1</sup> H NMR  
(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36~7.09 (m, 13H), 4.52 (dd, *J* =7.8, 3.6Hz, 1H), 4.01 (t,  
*J* =6.3Hz, 2H), 3.25 (dd, *J* =19.3, 7.7Hz, 1H), 2.81 (t, *J* =7.1Hz, 2H), 2.68  
(dd, *J* =19.3, 3.6Hz, 1H), 2.14 (m, 2H).
- <265> (단계 2) 2-브로모-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)인단-1-온[화학식 16의 화합물]의 제  
조
- <266> 3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)인단-1-온 (200 mg, 0.586 mmol)를 사염화탄소에 녹인  
후 *N*-브로모숙신이미드 (313 mg, 1.75 mmol)와 2,2-비스(아조비스)아이소부티로니트릴  
(9.7 mg)를 가하고 375W 텅스텐 램프하에 1 시간 동안 환류교반 시켰다. 반응이 완  
결되면 혼합물에 포화염화나트륨 수용액을 가하고 디클로로메탄으로 추출 후 분리

된 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조, 감압 농축한 혼합액을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산=1:5)로 분리하여 붉은색 고체의 목적물을 (147 mg, 60%) 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69~7.16 (m, 11H), 7.02 (d,  $J$  =8.2Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J$  =8.2, 2.3Hz, 1H), 3.97 (t,  $J$  =6.4Hz, 2H), 2.81 (t,  $J$  =6.3Hz, 2H), 2.11 (m, 2H).

<267> (단계 3) 1-옥소-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-페닐-2-카보니트릴[화학식 2의 화합물]의 제조

<268> 2-브로모-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)인덴-1-온 (1.0 g, 2.3 mmol)를 N,N-디메틸 포름아미드에 (10 mL) 녹인 후 구리(I)시아나이드 (617 mg, 6.9 mmol)를 가하고 150  $^{\circ}\text{C}$ 에서 3시간동안 교반하였다. 반응이 완결되면 냉각하고 포화 염화암모늄을 가하여 에틸 아세테이트로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과 후 농축한 잔여물을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산=1:3)로 분리하여 붉은색 고체의 목적물을 (700 mg, 80%) 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83~7.18 (m, 12H), 6.89(dd,  $J$  =8.2,  $J$  =2.3Hz, 1H), 4.02(t,  $J$  =6.5Hz, 2H), 2.81(t,  $J$  =6.3Hz, 2H), 2.13(m, 2H).

<269> (단계 4) 1-히드록시이미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-페닐-2-카보니트릴 (시

스, 트란스 혼합물)[화학식 3의 화합물]의 제조(반응식 1)

- <270> 1-옥소-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-페닐-2-카보니트릴을 (200mg, 0.547mmol) 에 탄올에 녹인 후 히드록시 아민 하이드로클로라이드 (114 mg, 1.64 mmol)과 피리딘 (173 mg, 2.18 mmol)를 가하고 70℃에서 4시간동안 교반 하였다. 반응이 완결되면 감압 농축하여 용매를 제거하고 잔여물은 에틸 아세테이트에 녹인 후 증류수로 씻어주고, 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과 후 농축한 잔여물을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산=1:2)로 분리하여 목적물 트란스-1-히드록시 이미노-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-페닐-2-카보니트릴 (붉은색 고체, 95mg, 45%)  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.21(brs, 1H), 7.94 (d,  $J$  =2.3Hz, 1H), 7.74~7.71 (m, 2H), 7.56~7.54 (m, 3H), 7.43 (d,  $J$  =8.4Hz, 1H), 7.32~7.20 (m, 5H), 6.96 (dd,  $J$  =8.4, 2.3Hz, 1H), 4.05 (t,  $J$  =6.3Hz, 2H), 2.83 (t,  $J$  =6.3Hz, 2H), 2.14 (m, 2H) 과
- <271> 시스-이성질체 (노란색 고체 5mg, 2%),  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.71 (brs, 1H), 7.96 (d,  $J$  =2.3Hz, 1H), 7.74~7.71 (m, 2H), 7.56~7.54 (m, 3H), 7.43 (d,  $J$  =8.3Hz, 1H), 7.36~7.20 (m, 5H), 6.94 (dd,  $J$  =8.3, 2.3Hz, 1H), 4.03 (t,  $J$  =6.3Hz, 2H), 2.81 (t,  $J$  =6.3Hz, 2H), 2.13 (m, 2H)을 얻었다.
- <272> (단계 5) 1-(트란스-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H- 페닐- 2-

카보니트릴[표 75번 화합물]의 제조(반응식 1)

<273> 트란스-1-히드록시이미노-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-페닐-2-카보니트릴 (90 mg, 0.23mmol)를 N,N-디메틸 포름아미드에 녹인 후 메틸아이오다이드 (134 mg, 0.94 mmol), 포타시움 카보네이트 (98 mg, 0.71 mmol)를 가하여 상온에서 10분간 교반하였다. 반응이 완결되면 냉각하고 포화 염화암모늄을 가하여 에틸 아세테이트로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과 후 농축한 잔여물을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산=1:2)로 분리하여 붉은색 고체의 목적물 (11 mg, 12%)  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29 (d,  $J$  =2.3Hz, 1H), 7.72~7.55 (m, 5H), 7.44 (d,  $J$  =8.3Hz, 1H), 7.31~7.17 (m, 5H), 6.96 (dd,  $J$  =8.3, 2.3Hz, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.08 (t,  $J$  =6.2Hz, 2H), 2.83 (t,  $J$  =6.2Hz, 2H), 2.12(m, 2H) 와 트란스-1-메톡시이미노- 3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-페닐-2-카보니트릴 (69 mg, 74%)을 얻었다.

<274> 반응식 7에 의한 화학식 1의 화합물의 합성

<275> <실시예 7>

<276> 1-(트란스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(모포린-4-일메틸)-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르[표 77번 화합물]의 제조

<277> (단계 1) 3-옥소-3-m-톨릴프로피온산 에틸 에스테르의 제조

<278> 3-메틸아세토펜 (4.5 g, 33.54 mmol)을 넣고 소듐 하이드라이드 (3.1 g, 77.14 mmol) 및 디에틸카보네이트를 가하고, 80℃로 가열 시키면서 2시간 교반하였다. 반응이 완료되면 얼음물을 가하고 초산을 가했다. 에틸 아세테이트/포화염화나트륨 수용액을 사용하여 유기층으로 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조하고 농축한 후 관 크로마토그래피하여 3-옥소-3-m-톨릴프로피온산 에틸 에스테르 (5.8g, 84%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83~7.63(m, 2H) 7.42~7.28(m, 2H) 4.27~4.18(m, 2H) 3.97(s, 2H) 2.40(s, 3H) 1.36~1.23(m, 3H).

<279> (단계 2) 2-(3-메틸벤조일)-3-페닐아크릴산 에틸 에스테르의 제조

<280> 3-옥소-3-m-톨릴프로피온산 에틸 에스테르 (1 g, 4.84 mmol)을 넣고 벤젠에 녹인 후 벤즈알데히드 (0.51 g, 4.84 mmol)를 가하고 초산 (0.15 g, 2.49 mmol)과 피페리딘 (0.06 g, 0.8 mmol)을 가한 후 교반 환류시키면서 4시간 정도 반응시켰다. 반응이 완료되면 에틸 아세테이트/포화염화나트륨 수용액/탄산수소 나트륨을 사용하여 유기층으로 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조하고 농축한 후 관 크로마토그래피하여 2-(3-메틸벤조일)-3-페닐아크릴산 에틸 에스테르 (1 g, 70%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98(s, 1H) 7.86~7.73(m, 2H) 7.35~7.21(m, 7H) 4.26~4.19(m, 2H) 2.39(s, 3H) 1.20~1.16(m, 3H).

- <281> (단계 3) 5-메틸-3-옥소-1-페닐-인단-2-카르복시산 에틸 에스테르의 제조
- <282> 2-(3-메틸-벤조일)-3-페닐-아크릴산 에틸 에스테르 (1g, 3.39 mmol)을 넣은 후 디클로로메탄을 가하여 녹이고 메탄술폰산 (5.22g, 54.35 mmol)를 가한 후 실온에서 3시간 교반 시켰다. 반응이 완료되면 0℃로 냉각 시키고 탄산수소 나트륨을 가하여 중화 시킨 후 디클로로메탄을 사용하여 유기층으로 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조한 후 여과 농축한 다음 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산=1:9)를 사용하여 5-메틸-3-옥소-1-페닐-인단-2-카르복시산 에틸 에스테르 (273mg, 27%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73~7.61(m, 1H) 7.48~7.04(m, 7H) 4.98~4.94(m, 1H) 4.29~4.22(m, 2H) 3.67~3.60(m, 1H) 2.41(s, 3H) 1.33~1.13(m, 3H).
- <283> (단계 4) 6-메틸-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르의 제조
- <284> 페닐셀레닐 크로라이드 (72 mg, 0.37 mmol)를 넣고 디클로로메탄을 가하여 녹인 후 0℃로 냉각 시키고 피리딘 (32 mg, 1.2 mmol)을 넣었다. 20분 정도 교반시킨 후 5-메틸-3-옥소-1-페닐인단-2-카르복시산 에틸 에스테르 (100 mg, 0.34 mmol)을 디클로로메탄에 녹여 첨가한 후 실온에서 2시간 교반하였다. 반응이 완료되면 10%염산 (5mL)을 가하고 0℃로 냉각 하고 30% 과산화수소수 (1mL)를 가했다. 물 (5mL)을 가하고 디클로로메탄을 사용하여 유기층으로 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조 한 후 여과 농축한 다음 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산=1:7)를 사

용하여 6-메틸-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 (51mg, 51%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51~7.04(m, 8H) 4.24~4.12(m, 2H) 2.39(s, 3H) 1.25~1.12(m, 3H).

<285> (단계 5) 6-브로모메틸-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르[화학식 19의 화합물]의 제조

<286> 6-메틸-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 (3 g, 10.3 mmol)을 사염화탄소에 녹인 후, N-브로모숙신이미드 (2 g, 11.4 mmol)와 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (500 mg, 3.09 mmol)을 넣었다. 375W 텅스텐 램프로 빛을 쬔여주며 3시간 정도 환류교반하며 반응시켰다. 반응이 완결되면 디클로로메탄/포화염화나트륨 수용액을 사용하여 유기층을 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조한 후 여과 농축한 다음 관 크로마토그래피하여 노란 오일 상태의 6-브로모메틸-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 (1.4 g, 36.7%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79~7.16(m, 8H), 4.50(s, 2H), 4.26(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.16(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

<287> (단계 6) 6-(모포린-4-일메틸)-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 [화학식 19의 화합물]의 제조



<288> 6-브로모메틸-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 (1.1 g, 2.96 mmol)을 N,N-디메틸 포름아미드에 녹인 후, 피리딘 (264  $\mu$ l, 3.26 mmol)과 모포린 (284  $\mu$ l, 3.26 mmol)을 넣고 2시간 정도 반응시켰다. 반응이 종결되면 에틸 아세테이트/염화암모늄/포화염화나트륨 수용액을 사용하여 유기층을 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조 한 후 여과 농축한 다음 관 크로마토그래피하여 붉은색 반 오일 상태의 6-(모포린-4-일메틸)-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 (180mg, 16.1%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61~7.11(m, 8H), 4.19(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.70(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.51(s, 2H), 2.44(t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 1.15(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

<289> (단계 7) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(모포린-4-일메틸)-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르[표 77번 화합물]의 제조(반응식 1)

<290> 6-(모포린-4-일메틸)-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르 (110 mg, 0.29 mmol)을 에탄올에 녹인 후 N-메틸히드록실 아민 하이드로클로라이드 (73 mg, 0.87 mmol)을 넣고 2,6-루티딘 (34  $\mu$ l, 0.87 mmol)을 가한 후 70°C로 가열하면서 3일간 반응시켰다. 반응이 완료되면 에탄올을 1/2정도 농축하고 에틸 아세테이트/포화염화나트륨 수용액을 사용하여 유기층을 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조하고 여과 농축한 다음 관 크로마토그래피하여 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(모포린-4-일메틸)-3-페닐-1H-페닐-2-카르복시산 에틸 에스테르(5.3 mg, 4.5%)을

얻었다.

<291> 반응식 2에 의한 화학식 1의 화합물의 합성

<292> <실시예 8>

<293> 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐-프로필옥시)-3-페닐-1*H*-인텐-2-카르복시산 시클로헥실아미드[표 39번 화합물]의 제조

<294> (단계 1) 3-페닐-6-(3-페닐-프로필옥시)-1-옥소-1*H*-인텐-2-카르복시산 메틸에스테르의 제조

<295> 실시예 1의 (단계 5)에서 합성한 3-페닐-6-(3-페닐프로필옥시)-1-옥소-1*H*-인텐-2-카르복시산 에틸에스테르 (1.65 g, 4.0 mmol)을 메탄올 (160 mL)에 녹인 후 *p*-톨루엔술폰산 (228 mg, 1.2 mmol)를 넣고 1시간 정도 70℃로 가열하며 '반응시켰다. 반응액을 소금물로 씻고, 에틸아세테이트로 추출 후, 무수황산술포네이트로 건조하였다. 유기층을 감압 농축한 혼합액을 실리카겔 판 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트=9:1)로 분리하여 붉은색 고체상태의 목적화합물 (75.3 %)을 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43(s, 5H), 7.27~6.77(m, 7H), 3.92(t, J=6.3Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 2.73(t, J=7.1Hz, 2H), 2.03(p, J=6.5Hz, 2H).

<296> (단계 2) 3-페닐-6-(3-페닐-프로필옥시)-1-옥소-1*H*-인텐-2-카르복시산의 제조

<297> 트리브로모보렌-디메틸술파이드 복합체 (1.94 mL, 9.03 mmol)를 1,2-디클로로에탄

(15 mL)에 현탁시킨 후, 1,2-디클로로에탄 (10 mL)에 녹인 3-페닐-6-(3-페닐-프로필옥시)-1-옥소-1H-인덴-2-카르복시산 메틸에스테르(1.2 g, 3.0 mmol)를 넣고 90 °C 정도에서 2시간 정도 가열하며 반응시켰다. 반응용액을 상온으로 식힌 후 중탄산나트륨을 넣어 반응을 종결시키고, 6N-염산수용액으로 pH=2로 산성용액화하였다. 반응액을 소금물로 씻고, 디클로로메탄으로 추출 후, 무수황산술포네이트로 건조하였다. 유기층을 감압 농축한 혼합액을 실리카겔 판 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산=3:7 에서 5 : 5)를 사용하여 붉은색 고체상태로 목적화합물 (75.3 %)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69~6.82(m, 13H), 4.03(t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.83(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.14(p,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H) ; EI-MS  $m/z$  (relative intensity) 381( $\text{M}^-$ , 6.92), 148(7.91), 117(6.47), 64(7.69), 44(100).

<298> (단계 3) 3-페닐-6-(3-페닐프로필옥시)-1-옥소-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드의 제조

<299> 3-페닐-6-(3-페닐프로필옥시)-1-옥소-1H-인덴-2-카르복시산 (200 mg, 0.52 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인 후, 10°C 정도에서 트리에틸아민 (240  $\mu\text{l}$ , 1.72 mmol)와 시클로헥실아민 (59  $\mu\text{l}$ , 0.52 mmol)을 넣어주고 비스(2-옥소-3-옥사졸리딘)포스피닉 클로라이드(137 mg, 0.52 mmol)을 넣고 상온에서 20분 정도 반응시킨 후, 10 °C에서 1시간 정도 반응시켰다. 반응액에 물을 넣어 반응을 종결한 후 4N-염산수용액으로 pH 1~1.5로 산성화 하였다. 반응액을 소금물로 씻고, 디클로로메

탄으로 추출 후, 무수황산술포네이트로 건조하였다. 유기층을 감압 농축한 혼합액을 실리카겔 판 크로마토그래피(에틸아세테이트 : 헥산=1 : 9 에서 2 : 8)를 사용하여 붉은색 고체상태의 목적화합물(59.8 %)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68~6.80(m, 13H), 3.98(t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.87(m, 1H), 2.81(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.11(p,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 1.80~1.20(m, 10H) ; EI-MS  $m/z$  (relative intensity) 467( $\text{M}^+$ , 4.81), 382(14.64), 248(53.46), 164(13.54), 90(100).

<300> (단계 4) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐-프로필옥시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드[표 39번 화합물]의 제조(반응식 1)

<301> 3-페닐-6-(3-페닐-프로필옥시)-1-옥소-1*H*-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드 (50mg, 0.11mmol)을 에탄올에 녹인 후 *N*-메틸히드록실 아민 하이드로클로라이드 (27mg, 0.33mmol)을 넣고 2,6-루티딘 ( $38\mu\text{l}$ , 0.33mmol)을 가한 다음 70  $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하면서 3일간 반응시켰다. 반응이 완료되면 에탄올을 1/2정도 농축하고 에틸 아세테이트/포화염화나트륨 수용액을 사용하여 유기층을 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조하고 여과 농축한 다음 판 크로마토그래피하여 붉은색 고체 상태의 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐-프로필옥시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드의 화합물을 (13.1mg, 24.4%) 얻었다.

<302> <실시예 9>

<303> 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-5-(2-피리딘-2-일에톡시)-1H-인덴-2-카르복실산 이소프로필 아마이드[표 99번 화합물]의 제조

<304> (단계 1) 아세트산 2-이소프로필카밤오일-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-5-일-에스테르의 제조

<305> 페닐셀레네닐 클로라이드 (5.4 g, 28.2 mmol)를 다이클로로메탄 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100 mL)에 녹이고 얼음물로 냉각하였다. 피리딘 (2.45 g, 31 mmol)을 천천히 적가하고 20 분 동안 온도를 유지하면서 교반 하였다. 그 후 반응 혼합물에 아세트산 2-이소프로필 카밤오일-1-옥소-3-페닐인덴-5-일-에스테르 (9.0 g, 25.6 mmol)를 다이클로로메탄 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 150 mL)에 녹여 위의 용액에 천천히 적가하고 상온에서 3시간 동안 교반 하였다. 반응이 완결된 혼합액에 2N-HCl를 가하고 0 °C로 온도를 맞춘 후 30% 과산화 수소 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )를 충분히 가한 후, 중탄산 소다 수용액을 가하고, 다이클로로메탄 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )으로 추출하여 분리된 유기층을 농축하여 잔여 고체를 얻었다. 잔여 고체는 다시 과량의 에틸 아세테이트 (300 mL)에 녹이고 묽은 염산 용액으로 씻어준 후 분리된 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조, 농축하여 소량의 에틸 아세테이트에서 결정화하여 노란색 고체의 목적물(7.6 g, 수율 = 85%)을 얻었다.

<306>  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (brd,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 6H), 7.08 (dd,  $J$  = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.27

(s, 3H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

<307> 질량 스펙트럼 m/e(상대세기) 349 ( $M^+$ , 3), 291 (3), 249 (6), 163 (8), 58 (48), 43 (100).

<308> (단계 2) 5-하이드록시-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복실산 이소프로필 아마이드의 제조

<309> 압력튜브에 아세트산 2-이소프로필카바오일-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-5-일-에스테르 (6.26 g, 17.9 mmol)를 에탄올 (200 mL)에 녹인 후 N-메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (4.52 g, 53.7 mmol)과 2,6-루티딘 (5.75 g, 53.7 mmol)를 가해 75°C에서 40 시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 혼합액의 에탄올을 감압 농축해 포화염화나트륨 수용액을 가하고 에틸 아세테이트로 추출, 묶은 염산 용액으로 씻어 주고, 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조, 감압 농축한 잔여물을 관 크로마토그래피하여 목적물(3.1g, 수율 = 51%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$  9.91 (s, 1H), 8.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 5H), 6.72 - 6.69 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

<310> (단계 3) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-5-(2-피리딘-2-일 에톡시)-1H-인덴-

## 2-카르복실산 이소프로필 아미드의 제조

<311> 5-하이드록시-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복실산 이소프로필 아미드(3.77 g, 11.2 mmol)를 테트라하이드로퓨란:벤젠 (300 mL:100mL)에 녹이고 2-(2-피리딜)에탄올 (1.93 g, 15.7 mmol), 트라이페닐포스핀 (4.13 g, 15.7 mmol)를 각각 넣어주고 온도를 0 °C로 맞춘 후 다이이소프로필 아조다йка복실레이트 (3.14 g, 15.7 mmol)를 천천히 적가 하여 상온에서 2시간 교반 하였다. 반응이 완결된 후 포화염화나트륨 수용액을 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 관 크로마토그래피 하여 노란색의 목적물(3.36 g, 수율 = 68%)을 얻었다.

<312> 시스와 트랜스 간 이성질체 전환

<313> <실시예 10>

<314> 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르[표 33번 화합물]의 시스-이성질체로의 전환

<315> (10-1) 염기 반응

<316> 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르 50 mg을 테트라히드로퓨란/메탄올 10/10 mL에 녹이고 3당량의 리튬 하이드록사이드를 가한 후 실온에서 2일간 반응을 지속한 후 감압 농축해 포화염화나트륨 수용액을 가하고 디클로로메탄으로 추출하여 유기층은 무수 황산

마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 관 크로마토그래피로 분리하여 목적물 1-(시스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르를 10% 수율로 얻었다.

<317> (10-2) 광화학 반응

<318> 1-(트란스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르 50 mg을 에탄올 30 mL에 녹이고 과량의 리튬 크로라이드를 가한 후 250 nm의 UV를 가하였다. 반응을 12시간 지속한 후 HPLC로 분석한 결과 25%의 1-(시스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르의 생성을 확인할 수 있었다.

<319> <제제예 1> 시럽제의 제조

<320> 실시예 2에서 제조한 [표 33번 화합물]로부터 통상적인 방법으로 얻은 1-(메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르의 염산염 2g, 당 25.4g 및 사카린 0.4g을 온수 80g에 용해시키고, 이 용액을 냉각시킨 다음 여기에 글리세린 8.0g, 사카린 0.4g, 향미료 0.04g, 에탄올 4.0g, 소르브산 0.4g 및 물로 이루어진 용액을 제조하여 병에 넣었다. 이 혼합물에 물을 첨가하여 100mL가 되도록 맞추었다. 본 시럽제의 구성성분을 하기 표 2에 나타내었다.



【표 2】

&lt;321&gt;

| 구성 성분  | 함량     |
|--|--------|
| 1-(메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복실산 에틸에스테르의 염산염 | 2 g    |
| 사카린  | 0.8 g  |
| 당  | 25.4 g |
| 글리세린   | 8.0 g  |
| 향미료  | 0.04 g |
| 에탄올  | 4.0 g  |
| 소르브산   | 0.4 g  |
| 중류수  | 정량     |

&lt;322&gt;

## &lt;제제예 2&gt; 정제의 제조

&lt;323&gt;

실시예 2에서 제조한 [표 33번 화합물]로부터 통상적인 방법으로 얻은 1-(메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르의 염산염 250g을 락토오스 175.9g, 감자 전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 다음, 분쇄하여 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자 전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다. 본 정제의 구성성분을 하기 표 3에 나타내었다.

【표 3】

&lt;324&gt;

| 구성 성분  | 함량      |
|--|---------|
| 1-(메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복실산 에틸에스테르의 염산염 | 250 g   |
| 락토오스   | 175.9 g |
| 감자 전분  | 180 g   |
| 콜로이드성 규산   | 32 g    |
| 10% 젤라틴 용액   |         |
| 감자 전분  | 160 g   |
| 활석   | 50 g    |
| 스테아린산 마그네슘   | 5 g     |

<325> <제제예 3> 주사액제의 제조

<326> 실시예 2에서 제조한 [표 33번 화합물]로부터 통상적인 방법으로 얻은 1-(메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르의 염산염 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100mL를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켜 주사액제를 만들었다. 본 주사액제의 구성성분을 하기 표 4에 나타내었다.

【표 4】

<327>

| 구성 성분  | 함량    |
|--|-------|
| 1-(메틸이미노- <i>N</i> -옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1 <i>H</i> -인덴-2-카르복시산 에틸에스테르의 염산염 | 1 g   |
| 염화나트륨  | 0.6 g |
| 아스코르브산   | 0.1 g |
| 증류수  | 정량    |

<328> <시험예 1> PPAR $\gamma$  결합 활성측정

<329>

PPAR $\gamma$ 에 대한 결합 활성을 측정하기 위해 세포상에서 아래와 같은 방법을 사용하였다. 인간유전자의 PPAR $\gamma$ 의 리간드 결합부위와 이스트의 GAL-4 유전자의 DNA 결합부위를 융합한 발현 벡터(vector)와 루시페레이즈 리포터 벡터(luciferase reporter vector)를 NIH/3T3 셀(cell)에 동시에 발현시킨 후 24시간 배양하였다. 이 세포용액을 96 웰(well)에  $2 \times 10^4$  cell/well이 되게 가한 후 본 발명의 시험 화합

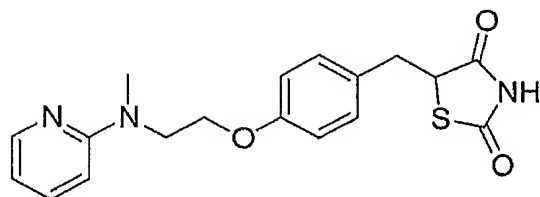
물 및 대조 화합물 각각을 가하여 24시간 배양하고 세포를 용해시켰다. 세포용해액의 루시퍼레이즈 활성을 측정하여 시험 및 대조 화합물의 PPAR $\gamma$ 에 대한 활성정도를 EC<sub>50</sub> (최대활성의 50%를 나타내는 농도)로 산출하여, 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다. 대조 화합물로서 하기 화학식 20의 구조를 갖는 로지글리타존 (rosiglitazone)을 사용하였다. 이때, 로지글리타존은 문헌(J. Med. Chem. 1994, 37, 3977)에 기재된 방법에 따라 합성하였다.

【표 5】

| 화합물 (표) | EC <sub>50</sub> (nM) |
|---------|-----------------------|
| 8       | 25                    |
| 9       | 40                    |
| 10      | 200                   |
| 11      | 40                    |
| 13      | 150                   |
| 15      | 150                   |
| 25      | 50                    |
| 33      | 15                    |
| 34      | 70                    |
| 36      | 28                    |
| 38      | 170                   |
| 39      | 45                    |
| 41      | 12                    |
| 42      | 80                    |
| 43      | 80                    |
| 45      | 15                    |
| 48      | 10                    |
| 50      | 200                   |
| 68      | 10                    |
| 73      | 110                   |
| 75      | 95                    |
| 77      | 170                   |
| 78      | 15                    |
| 79      | 20                    |
| 80      | 100                   |
| 81      | 45                    |
| 94      | 80                    |
| 로지글리타존  | 320                   |

&lt;330&gt;

## 【화학식 20】



<332>           상기 표 5로부터 알 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 대조물질에 비해 우수한 PPAR  $\gamma$  결합 활성을 나타내었다.

<333>   <시험예 2> 마우스에서의 혈당 저하율 측정

<334>           본 한국화학연구원에서 자체 육종한 고혈당과 고인슐린혈증을 나타내는 제2형 당뇨병 모델동물인 ob/ob 마우스(수컷, 8-9주령)을 사용하여 실시예 2에서 제조한 [표 33번 화합물]로부터 통상적인 방법으로 얻은 1-(메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르의 염산염의 혈중 글루코스 강하능을 다음과 같이 측정하였다.

<335>           화합물을 식염수-0.2% 트윈(Tween) 80 용액에 현탁하여 50 mg/kg 용량으로, 하루 1회 5일간 복강 투여하고, 이와는 별도로 하루 2회(100 mg/kg 용량) 14일간 경구 투여하였다. 5일 복강 투여의 경우 1, 3, 5일에, 14일 경구 투여의 경우 5, 10, 14일에 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였으며, 하기 표 6에 용매 (식염수-0.2%

트윈 80) 투여군 대비 억제정도를 %로 나타내었다. 이어, 14일간의 투여가 끝난 후 16시간 동안 절식한 다음 글루코스 경구투여에 대한 반응이 개선되었는지 경구 당 부하시험(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)을 아래와 같이 실시하였다. 글루코스 2g/kg를 경구투여한 다음 0, 15, 30, 60 및 120분에 혈액을 채취하여 혈중 글루코스 농도를 측정하고 120분간의 글루코스 총 변화량을 산출하여, 하기 표 6에 용매 (식염수-0.2% 트윈 80) 투여군 대비 억제정도를 %로 나타내었다.

【표 6】

| 구 분                  | 저하율 (%) |
|----------------------|---------|
| 복강 투여 (50mg/kg/day)  | 32.0    |
| 경구 투여 (100mg/kg/day) | 23.7    |
| 경구 당 부하시험 (혈당)       | 10.2    |

또한, C57/BL6J 마우스 (수컷, 4주령)에 10-11주 동안 고지방 식이 (60% 지방)를 하여 고혈당 및 인슐린 저항성을 유발시킨 마우스에 대해 상기한 방법과 유사한 방법(14일간 경구 투여하되 하루 1회)으로 혈당 및 혈중 인슐린 저하율을 각각 측정하고, 이어 각각 상기한 방법으로 경구 당 부하시험을 수행하여, 그 결과를 하기 표 7에 나타내었다. 이와 관련한 부작용에 대한 효과를 측정하기 위해 체중, 간무게, 심장무게 등을 측정하고, GPT 및 GOT의 수치를 시판 키트를 이용하여 측정하여, 그 결과를 하기 표 8에 나타내었다.

【표 7】

| 구 분        | 저하율 (%) |
|------------|---------|
| 혈중 글루코스 농도 | 30.0    |
| 혈중 인슐린 농도  | 44.6    |

|           |                    |
|-----------|--------------------|
| 경구 당 부하시험 | 23.8(혈당)/56.2(인슐린) |
|-----------|--------------------|

【표 8】

|          | 체중 (g)   | 심장무게 (g)      | 간무게 (g)     | GPT/GOT(karmen)    |
|----------|----------|---------------|-------------|--------------------|
| 기준       | 38 ± 2.8 | 0.142 ± 0.006 | 1.56 ± 0.13 | 91 ± 32/ 67 ± 17   |
| 본 발명 화합물 | 35 ± 1.1 | 0.123 ± 0.007 | 1.06 ± 0.17 | 29 ± 3.2/ 39 ± 7.8 |
| 로지글리타존   | 39 ± 1.6 | 0.140 ± 0.009 | 1.56 ± 0.18 | 85 ± 12/ 70 ± 8.2  |

상기 표 6, 7 및 8로부터 알 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 경구 또는 복강 투여되어 우수한 혈당 및 혈중 인슐린 강하작용을 나타내었으며, 기존의 PPAR $\gamma$  완전항진 물질이 갖는 부작용, 즉 전형적인 체중증가, 간독성, 심장독성 등의 현상을 나타내지 않았다.

#### 【발명의 효과】

본 발명의 인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 PPAR의 활성을 선택적으로 조절하여 기존의 완전항진 물질이 갖는 전형적인 체중증가, 간독성, 심장독성 등의 부작용을 유발하지 않으므로, 이를 포함하는 약학 조성물은 인슐린 비의존성 진성 당뇨병, 비만, 동맥경화, 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압 등의 대사성 증후군, 골다공증, 간경화, 천식 등의 염증관련 질환, 그리고 암 등 PPAR의 활성조절에 의해 치료되거나 예방할 수 있는 질환의 치료제로 유용하게 사용될 수 있



1020040025217

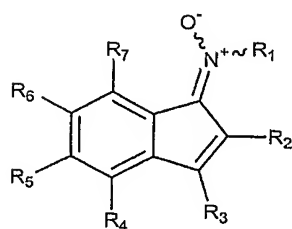
다.

## 【청구의 범위】

## 【청구항 1】

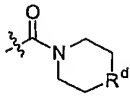
하기 화학식 1의 인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

화학식 1



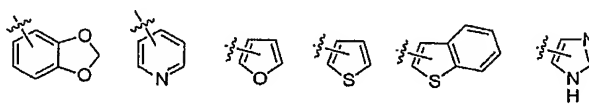
상기 식에서,

$R_1$ 은 하나 이상의 페닐로 치환되거나 치환되지 않은,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알케닐 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이고;

$R_2$ 는 H, CN,  $CO_2R^a$ ,  $CH_2CO_2R^a$ ,  $CONR^bR^c$ , , 또는 페닐이고 (이때,  $R^a$ 는 H, 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이고;  $R^b$  및  $R^c$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이고;  $R^d$ 는 O, S 또는  $NR^a$ 이다);

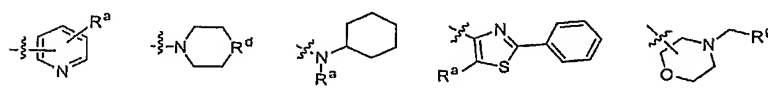


$R_3$ 는  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 또는 할로젠, CN,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ , 페닐옥시,  $C_{1-6}$ 알킬 및  $C_{3-6}$  사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나

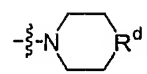
나 치환되지 않은, 나프틸, 페닐,  이고 (이 때,  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같다);

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로 H, OH,  $OSO_2CH_3$ ,  $O(CH_2)_mR^e$ ,  $CH_2R^f$ ,  $OCOCH_2OR^g$ ,  $OCH_2CH_2OR^g$  또는  $OCH_2CH=CHR^g$ 이고,  $R_5$ 와  $R_6$ 는 함께  $OCH_2O$ 를 형성할 수 있다 (이때,  $R^e$

는 H, 할로젠,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 나프틸,

, 또는 할로젠, CN,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,

$OR^a$ ,  $CF_3$  및  $COOR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지

않은 페닐이고;  $R^f$ 는  $OCH_2CH_2R^g$  또는  이고;  $R^g$ 는 할로젠, CN,  $NH_2$ ,  $NO_2$

및  $OR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고; m은 1 내지 5의 정수이고;  $R^a$  및  $R^d$ 는 상기 정의한 바와 같다).

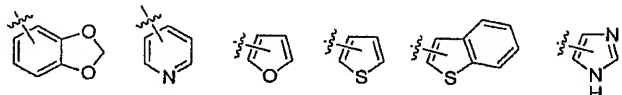
## 【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

$R_1$  이 하나의 페닐로 치환되거나 치환되지 않은  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R_2$  가 H, CN,  $CO_2R^a$ ,

$CH_2CO_2R^a$ ,  $CONR^bR^c$  또는 페닐이고;  $R_3$  가  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 또는 할로젠,

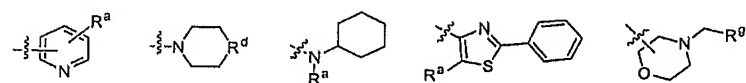
$C_{1-6}$  알킬 및  $C_{3-6}$  사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되

거나 치환되지 않은, 페닐,  이고;  $R_4$  및  $R_7$

이 수소이고;  $R_5$  및  $R_6$  가 각각 독립적으로 OH,  $OSO_2CH_3$ ,  $O(CH_2)_mR^e$ ,  $CH_2R^f$ ,  $OCOCH_2OR^g$ ,

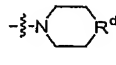
$OCH_2CH_2OR^g$  또는  $OCH_2CH=CHR^g$ 이거나,  $R_5$  와  $R_6$  가 함께  $OCH_2O$ 를 형성하고;  $R^a$  가 H 또는

$C_{1-6}$  알킬이고;  $R^d$  가 O 또는  $NCH_3$ 이고;  $R^e$  가 H, 할로젠,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 나프틸,



, 또는 할로젠, OH, 메톡시,  $CF_3$

및  $COOR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은

페닐이고;  $R^f$  가  $OCH_2CH_2(C_6H_5)$  또는  이고;  $R^g$  가 페닐인 것을 특징으로 하는,

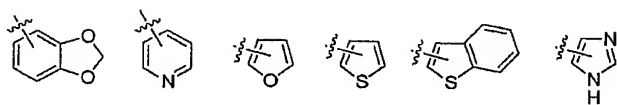
인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

【청구항 3】

제 2 항에 있어서,

$R_1$ 이  $CH_3$ 이고;  $R_2$ 가 H, CN,  $CO_2R^a$  또는  $CONR^bR^c$ 이고;  $R_3$ 이  $C_{1-6}$  알킬, 또는 하나 이상

의 할로겐 또는  $C_{1-6}$  알킬로 치환되거나 치환되지 않은, 페닐,



이고;  $R_5$  및  $R_6$  가 각각 독립적으로

$O(CH_2)_mR^e$  또는  $CH_2R^f$ 이거나,  $R_5$ 와  $R_6$ 가 함께  $OCH_2O$ 를 형성하는 것을 특징으로 하는,

인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

- 1) 6-메톡시-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 2) 1-(트랜스-이소프로필이미노-N-옥시)-6-메톡시-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 3) 1-(트랜스-벤질이미노-N-옥시)-6-메톡시-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르

- 4) 1-(*트랜스*-에틸이미노-*N*-옥시)-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 5) 6-메톡시-1-(*트랜스*-페닐프로필이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 6) 6-메톡시-1-(*트랜스*-(2-메틸부텐일이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 7) 1-(*트랜스*-이소부틸이미노-*N*-옥시)-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 8) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필 에스테르
- 9) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 10) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-페네틸옥시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 11) 3-퓨란-3-일-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 12) 6-히드록시-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 13) 1-(*시스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산

## 에틸 에스테르

14) 3-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-1-페닐-3H-인덴-5-올

15) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(5-페닐펜틸옥시)-1H-인덴-2-카르복시

## 산 에틸 에스테르

16) 1-(*시스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(5-페닐펜틸옥시)-1H-인덴-2-카르복시산

## 에틸 에스테르

17) 6-[2-(4-클로로페녹시)아세톡시]-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

18) 6-[2-(4-클로로페녹시)에톡시]-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

19) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(나프탈렌-2-일메톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

20) 메틸-[3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-인덴-1-일리덴]아민 *N*-옥사이드

21) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-[2-(5-메틸-2-페닐티아졸-4-일)에톡시]-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

22) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 메틸 에스테르

23) 6-[2-(4-히드록시페닐)-에톡시]-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

24) 6-(2-아다만-1-일-에톡시)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

25) 6-(2-시클로헥실에톡시)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

26) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로페녹시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

27) 6-[2-(2-플루오로-페닐)-에톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

28) 6-[2-(3-플루오로-페닐)-에톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

29) 6-[2-(4-플루오로-페닐)-에톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

30) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-[2-(3-트리플루오로메틸페닐)에톡시]-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

31) 6-(4-메톡시카보닐벤질옥시)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

32) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸아미드

33) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카

## 르복시산 에틸 에스테르

34) 6-[2-(시클로헥실메틸아미노)에톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

35) 3-(2-플루오로페닐)-6-메톡시-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

36) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

37) (2,3-디페닐인덴-1-일리덴)-메틸아민 N-옥사이드

38) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필아미드

39) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드

40) [1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-일]-모포린-4-일메탄온

41) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드

42) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-5-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

43) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-페네틸옥시메틸-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산

에틸 에스테르

44) (6-메톡시-3-페닐-인덴-1-일리덴)-메틸아민 N-옥사이드

45) 1-(시스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르

복시산 에틸 에스테르

46) 6-(2-브로모에톡시)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시

산 에틸 에스테르

47) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카

르복시산 tert-부틸 에스테르

48) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-5, 6-메틸렌디옥시-1-옥소-3-페닐-1H-페닐-2-카

르복시산 에틸 에스테르

49) 4-(2-이소프로필카바모일-3-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-1-페닐-3H-인덴-5-일

옥시메틸)벤조산 메틸 에스테르

50) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카

르복시산 이소프로필아미드

51) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카

르복시산 시클로프로필아미드

52) 3-(3-플루오로-페닐)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-

1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필아미드

53) (6-메톡시-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-일)아세트산 에틸



## 에스테르

54) (6-메톡시-1-(시스-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-일)아세트산 에틸 에스테르

55) 5-[2-(5-에틸피리딘-2-일)에톡시]-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필아미드

56) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-3-*p*-톨릴-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

57) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-3-티오펜-2-일-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

58) 3-(4-클로로페닐)-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

59) 3-(5-클로로티오펜-2-일)-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

60) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-3-*m*-톨릴-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

61) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-3-(4-페녹시페닐)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

62) 3-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

63) 메틸-[6-(3-페닐프로폭시)-3-피리딘-2-일-인덴-1-일리덴]아민 N-옥사이드

64) 3-퓨란-2-일-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

65) 3-에틸-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

66) 3-메틸-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

67) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-3-티오펜-3-일-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

68) 3-시클로프로필-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

69) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-티오펜-3-일-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

70) 3-벤조[b]티오펜-3-일-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

71) 3-(1H-이미다졸-4-일)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

72) 3-(1-에틸프로필)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

73) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1*H*-인덴-2-카르복시산 아미드

74) 6-(4-벤질모포린-2-일메톡시)-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 이소프로필아미드

75) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1*H*-인덴-2-카보닐트릴

76) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-5, 6-메틸렌디옥시-1-옥소-3-페닐-1*H*-페닐-2-카르복시산 이소프로필아미드

77) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-모포린-4-일메틸-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

78) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(2-피리딘-2-일메톡시)-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

79) 6-[2-(5-에틸-피리딘-2-일)-메톡시]-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

80) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(2-피리딘-2-일메톡시)-1*H*-인덴-2-카르복시산 이소프로필아미드

81) 6-[2-(5-에틸-피리딘-2-일)메톡시]-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-1*H*-인덴-2-카르복시산 이소프로필아미드

82) 메틸-[6-(2-모포린-4-일메톡시)-3-페닐-인덴-1-일리덴]아민 *N*-옥사이드

83) 5,6-비스-메탄술폰닐옥시-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

84) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 이소부틸 에스테르

85) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 메틸 에스테르

86) 1-(시스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 메틸 에스테르

87) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 프로필 에스테르

88) 3-(4-플루오로-페닐)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

89) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(피리딘-2-일에톡시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

90) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-6-(피리딘-2-일옥시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

91) 6-(3-메톡시벤질옥시)-1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

92) 1-(트랜스-메틸이미노-N-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-티오펜-3-일-1H-인

텐-2-카르복시산 이소프로필아미드

93) 3-(1-에틸프로필)-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1H-

인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르

94) 3-벤조[b]티오펜-3-일-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡

시)-1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드

95) 3-(4-플루오로페닐)-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-

1H-인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드

96) 3-(1-에틸프로필)-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1H-

인텐-2-카르복시산 이소프로필아미드

97) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-(2,4,6-트리메틸페

닐)-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르

98) 3-(2,6-디메틸-페닐)-1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-

1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르

99) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-5-(2-피리딘-2-일에톡시)-1H-인텐-2-카

르복시산 이소프로필아미드

100) 1-(트랜스-메틸이미노-*N*-옥시)-5-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인텐-2-카

르복시산 이소프로필아미드

101) 1-(시스-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-3-페닐-1H-인텐-2-카르

복시산 이소프로필 에스테르

102) 3-(3-플루오르페닐)-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-6-(2-피리딘-2-일에톡시)-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필 아마이드

103) 6-[2-(5-에틸피리딘-2-일)에톡시]-3-(3-플루오르페닐)-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필 아마이드

104) 3-(4-시아노페닐)-6-(2-모포린-4-일에톡시)-1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르, 또는

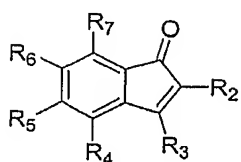
105) 1-(*트랜스*-메틸이미노-*N*-옥시)-3-페닐-6-(2-피리딘-2-일에톡시)-1H-인덴-2-카르복시산 이소프로필 에스테르

인 것을 특징으로 하는, 인덴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

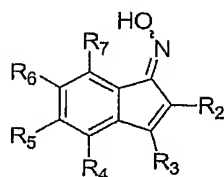
#### 【청구항 5】

하기 화학식 2의 인덴온 화합물을  $R_1\text{NHOH}$ 와 축합 반응시키거나, 또는  $\text{NH}_2\text{OH}$ 와 축합 반응시켜 하기 화학식 3의 옥심 화합물을 제조한 후 이를  $R_1\text{X}$ 와 반응시키는 것을 포함하는, 제 1 항의 인덴 유도체의 제조방법:

#### 【화학식 2】



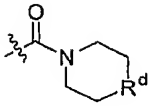
## 【화학식 3】



상기 식에서,

X는 할로젠이고;

R<sub>1</sub>은 임의적으로 하나 이상의 페닐을 갖는, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알케닐 또는 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이고;

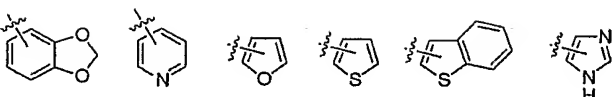
R<sub>2</sub>는 H, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, CONR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, , 또는 페닐이고 (이때, R<sup>a</sup>는 H,

또는 임의적으로 하나 이상의 할로젠을 갖는, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이고;

R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이고; R<sup>d</sup>는 O, S 또는 NR<sup>a</sup>이다);

R<sub>3</sub>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 또는 임의적으로 H, 할로젠, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>,

페닐옥시, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상

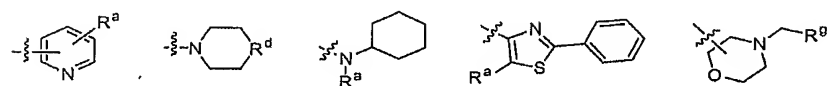
의 치환체를 갖는, 나프틸, 페닐,  이고

(이때,  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같다);

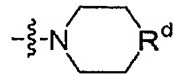
$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로 H, OH,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{R}^e$ ,  $\text{CH}_2\text{R}^f$ ,  $\text{OCOCH}_2\text{OR}^g$ ,

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}^g$  또는  $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHR}^g$ 이고,  $R_5$ 와  $R_6$ 는 함께  $\text{OCH}_2\text{O}$ 를 형성할 수 있다 (이때,  $R^e$

는 H, 할로젠,  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬, 나프틸,

, 또는 임의적으로 H,

할로젠, CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{CF}_3$  및  $\text{COOR}^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상

의 치환체를 갖는 페닐이고;  $R^f$ 는  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}^g$  또는  이고;  $R^g$ 는 임의적으로

H, 할로젠, CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  및  $\text{OR}^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체

를 갖는 페닐이고; m은 1 내지 5의 정수이고;  $R^a$  및  $R^d$ 는 상기 정의한 바와 같다).

## 【청구항 6】

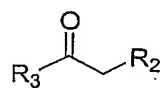
제 5 항에 있어서,



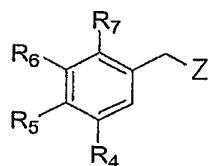
화학식 2의 인텐은 화합물이,

- 1) 하기 화학식 5의 화합물과 하기 화학식 6의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 7의 화합물을 제조하고; 2) 화학식 7의 화합물을 고리화 반응시켜 하기 화학식 8의 화합물을 제조하고; 3) 화학식 8의 화합물을 산화 반응시켜 얻어진 것임을 특징으로 하는 방법;

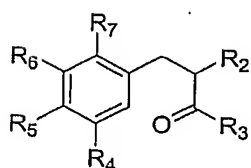
**【화학식 5】**



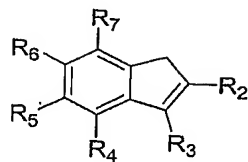
**【화학식 6】**



**【화학식 7】**



## 【화학식 8】



상기 식에서,  $R_2$  내지  $R_7$ 은 상기 제 5 항에서 정의한 바와 같으며,  $Z$ 는 할로젠 또는 활성화된 이탈기이다.

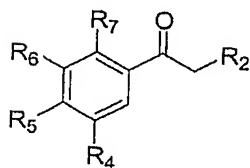
## 【청구항 7】

제 5 항에 있어서,

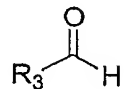
화학식 2의 인덴은 화합물이,

1) 하기 화학식 9의 화합물과 하기 화학식 10의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 11의 화합물을 제조하고; 2) 화학식 11의 화합물을 고리화 반응시켜 하기 화학식 12의 화합물을 제조하고; 3) 화학식 12의 화합물을 산화 반응시켜 얻어진 것임을 특징으로 하는 방법;

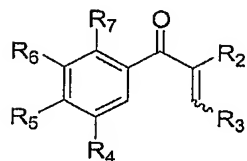
## 【화학식 9】



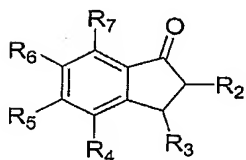
## 【화학식 10】



## 【화학식 11】



## 【화학식 12】



상기 식에서,  $\text{R}_2$  내지  $\text{R}_7$ 은 상기 제 5 항에서 정의한 바와 같다.

## 【청구항 8】

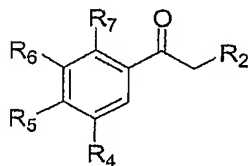
제 5 항에 있어서,

화학식 2의 인텐은 화합물이,

1) 하기 화학식 9의 화합물과 하기 화학식 13의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 14

의 화합물을 제조하고; 2) 화학식 14의 화합물을 고리화 반응시켜 얻어진 것임을 특징으로 하는 방법;

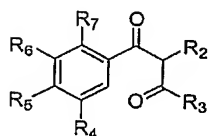
화학식 9



【화학식 13】



【화학식 14】



상기 식에서, R<sub>2</sub> 내지 R<sub>7</sub>은 상기 제 5 항에서 정의한 바와 같다.

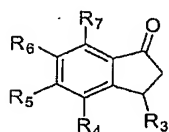
【청구항 9】

제 5 항에 있어서,

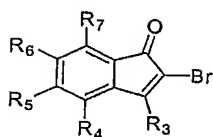
화학식 2의 인텐은 화합물이,

- 1) 하기 화학식 15의 화합물을 브롬화 반응시켜 하기 화학식 16의 화합물을 제조하고; 2) 화학식 16의 화합물을 금속촉매를 이용하여 탄소-탄소 결합 반응시키거나, 친핵체를 이용하여 치환 반응시켜 얻어진 것임을 특징으로 하는 방법;

【화학식 15】



【화학식 16】



상기 식에서, R<sub>3</sub> 내지 R<sub>7</sub>은 상기 제 5 항에서 정의한 바와 같다.

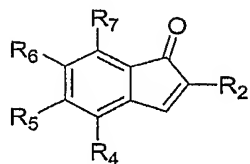
【청구항 10】

제 5 항에 있어서,

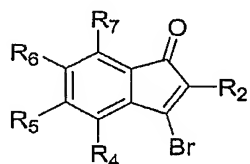
화학식 2의 인텐은 화합물이,

- 1) 하기 화학식 17의 화합물을 브롬화 반응시켜 하기 화학식 18의 화합물을 제조하고; 2) 화학식 18의 화합물을 금속촉매를 이용하여 탄소-탄소 결합 반응시키거나, 친핵체를 이용하여 치환 반응시켜 얻어진 것임을 특징으로 하는 방법;

## 【화학식 17】



## 【화학식 18】



상기 식에서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>4</sub> 내지 R<sub>7</sub>은 상기 제 5 항에서 정의한 바와 같다.

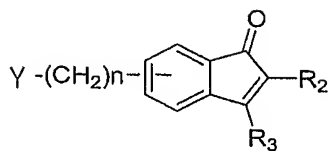
## 【청구항 11】

제 5 항에 있어서,

화학식 2의 인텐온 화합물이,

하기 화학식 19의 화합물을 아실화 반응시키거나, 할로젠화 반응 및 친핵체를 이용하여 치환 반응시키거나, 금속 촉매를 이용하여 탄소-탄소 결합 반응시켜 얻어진 것임을 특징으로 하는 방법;

## 【화학식 19】



상기 식에서,  $R_2$  및  $R_3$ 은 상기 제 5 항에서 정의한 바와 같고, Y는 히드록시, 티올, 아미노,  $C_{1-6}$  알킬 또는 할로젠이고, n은 0 또는 1 내지 5의 정수이다.

## 【청구항 12】

활성성분으로서 제 1 항의 화학식 1의 인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 페록시좀 증식활성화 수용체(PPAR)의 활성 조절용 약학 조성물.

## 【청구항 13】

제 12 항에 있어서,

인슐린 비의존성 진성 당뇨병, 비만, 동맥경화, 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압, 골다공증, 간경화, 천식 및 암의 치료 또는 예방에 사용되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

